

IQWiG-Berichte – Nr. 353

**Dabrafenib (neues
Anwendungsgebiet) –
Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A15-39
Version: 1.0
Stand: 28.12.2015

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Dabrafenib (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

18.09.2015

Interne Auftragsnummer:

A15-39

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8 (KölnTurm)
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Uwe Wollina, Krankenhaus Friedrichstadt Klinik für Dermatologie und Allergologie, Dresden

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Susanne Haag
- Dorothea Gechter
- Ulrich Grouven
- Michaela Florina Kerekes
- Ana Liberman
- Regine Potthast
- Beate Wieseler
- Min Zhou

Schlagwörter: Dabrafenib, Trametinib, Melanom, Nutzenbewertung

Keywords: Dabrafenib, Trametinib, Melanoma, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	viii
Abkürzungsverzeichnis	x
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	10
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	10
2.3.1 Eingeschlossene Studien	10
2.3.2 Studiencharakteristika	11
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	21
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	21
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	22
2.4.3 Ergebnisse	24
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	34
2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	37
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	37
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	42
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	46
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	47
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	47
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)	47
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	47
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	47
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	50
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	50
2.7.2.3.2 Studienpool	51

2.7.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	51
2.7.2.4.1	Studiendesign und Population.....	51
2.7.2.4.2	Verzerrungspotenzial	53
2.7.2.4.3	Ergebnisse	55
2.7.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	62
2.7.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	62
2.7.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	62
2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	63
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	63
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	63
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	64
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	64
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	64
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	64
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	64
3	Kosten der Therapie	65
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....	65
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	65
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	65
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	65
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	67
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	67
3.2.1	Behandlungsdauer	67
3.2.2	Verbrauch	67
3.2.3	Kosten.....	68
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	68
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	68

3.2.6	Versorgungsanteile	68
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	68
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	69
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	69
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	69
4.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	70
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	70
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	70
5	Literatur	74
Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven zu eingeschlossenen Endpunkten.....		79
A.1	Mortalität	79
A.2	Morbidität	80
A.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	84
A.4	Nebenwirkungen.....	87
Anhang B – Ergänzende Darstellung der Ergebnisse zum FACT-M (melanomspezifische Subskala).....		91
Anhang C – Ergebnisse zu Nebenwirkungen		92
Anhang D – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)		97

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Dabrafenib in Kombination mit Trametinib - Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	9
Tabelle 3: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib.....	10
Tabelle 4: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib	12
Tabelle 5: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib	13
Tabelle 6: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib	16
Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib	17
Tabelle 8: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib	19
Tabelle 9: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib	20
Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib	22
Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib	23
Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität) – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib	25
Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidität: Zeit bis zur Verschlechterung) – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib	26
Tabelle 14: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität: Zeit bis zur Verschlechterung) – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib....	27
Tabelle 15: Ergebnisse (Nebenwirkungen: Zeit bis zum ersten Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib	28
Tabelle 16: Ergebnisse (häufige UE mit potenziell bedeutsamen Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen) – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib.....	29
Tabelle 17: Subgruppen (Endpunkt Gesamtüberleben): RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib	35
Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib.....	38
Tabelle 19: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Dabrafenib + Trametinib im Vergleich zu Vemurafenib ^a	43

Tabelle 20: Dabrafenib in Kombination mit Trametinib - Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	45
Tabelle 21: Diagnostizierte Fälle je Tumorstadium und berechnete Patientenanteile je Stadium.....	66
Tabelle 22: Dabrafenib in Kombination mit Trametinib - Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	69
Tabelle 23: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	70
Tabelle 24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	70
Tabelle 25: Ergebnisse (FACT-M [melanomspezifische Subskala]: Zeit bis zur Verschlechterung) – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib....	91
Tabelle 26: Häufige UE (≥ 10 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib	92
Tabelle 27: Häufige SUE (≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib	94
Tabelle 28: Häufige Therapieabbrüche wegen UE (≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib	95
Tabelle 29: Häufige UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (≥ 2 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib	96

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben - RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib; 1. Datenschnitt (17.04.2014)	79
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib; 2. Datenschnitt (13.03.2015)	79
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (Fatigue) – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib	80
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (Übelkeit und Erbrechen) – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib	80
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (Schmerzen) – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib.....	81
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (Dyspnoe) – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib	81
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (Schlaflosigkeit) – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib	82
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (Appetitverlust) – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib.....	82
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (Obstipation) – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib.....	83
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (Diarrhö) – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib	83
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (globaler Gesundheitsstatus) – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib	84
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (körperliche Funktion) – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib	84
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (Rollenfunktion) – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib.....	85
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (emotionale Funktion) – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib	85
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (kognitive Funktion) – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib	86
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (soziale Funktion) – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib.....	86
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt SUE – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib	87

Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Abbruch wegen UE – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib	87
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib	88
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib	88
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib	89
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib	89
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib	90
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt FACT-M (melanomspezifische Subskala) – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib	91

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BRAF	Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
FACT-M	Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	intention to treat
KI	Konfidenzintervall
LDH	Laktatdehydrogenase
MAPK	mitogen-activated protein kinase (mitogen-aktivierte Proteinkinase)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MMRM	Mixed-Effects Model Repeated Measures (gemischtes Modell mit Messwiederholungen)
PFS	progression free survival (progressionsfreies Überleben)
PT	preferred term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire Core-30
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SEER	Surveillance Epidemiology and End Results
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	system organ class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
UICC	union internationale contre le cancer
VAS	visuelle Analogskala
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Dabrafenib (neues Anwendungsgebiet) gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 18.09.2015 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 3 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 A (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Dabrafenib (neues Anwendungsgebiet) gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 18.09.2015 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation. Der pU folgt bei seiner Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Festlegung des G-BA.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Ergebnisse

Studienpool und Studiencharakteristika

In die Nutzenbewertung wurde die Studie COMBI-v eingeschlossen. Bei dieser Studie handelt es sich um eine randomisierte, offene, multizentrische, aktiv kontrollierte Studie zum Vergleich von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib und Vemurafenib. In die Studie wurden erwachsene Patienten mit histologisch gesichertem nicht resezierbarem (Stadium IIIc) oder metastasiertem (Stadium IV) Melanom und nachgewiesener BRAF-V600E- bzw. BRAF-V600K-Mutation eingeschlossen, die noch keine vorangegangene systemische Krebstherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms erhalten haben durften. Es wurden 704 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert, 352 Patienten in den Kombinationsarm (Dabrafenib + Trametinib) und 352 Patienten in den Vemurafenibarm.

Der primäre Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben. Weitere patientenrelevante Endpunkte waren Krankheitssymptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse.

In der Studie war eine Interimsanalyse nach Erreichen von 70 % der zu erwartenden Ereignisse geplant (202 von 288 Todesfällen). Die Analyse wurde nach 222 tatsächlich eingetretenen Todesfällen durchgeführt. Basierend auf den Ergebnissen der Interimsanalyse, in der die prädefinierte Grenze für einen vorzeitigen Studienabbruch aufgrund außerordentlicher Wirksamkeit überschritten wurde, wurde die Studie am 14.07.2014 beendet. Danach wurde den Patienten des Vemurafenibarms ein Therapiewechsel in den Kombinationsarm erlaubt. Die Interimsanalyse stellt die finale konfirmatorische Auswertung zum

Gesamtüberleben dar (1. Datenschnitt). Die Patienten wurden jedoch auch nach dem 1. Datenschnitt hinsichtlich des Gesamtüberlebens nachbeobachtet – nicht aber für weitere Endpunkte. Ein 2. Datenschnitt für den Endpunkt Gesamtüberleben erfolgte am 13.03.2015. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden beide Datenschnitte zur Bewertung des Zusatznutzens für den Endpunkt Gesamtüberleben herangezogen.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie COMBI-v als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben wurde für den 1. Datenschnitt als niedrig eingestuft, wohingegen der 2. Datenschnitt als potenziell hoch verzerrt eingestuft wurde. Ausschlaggebend für das hohe Verzerrungspotenzial war der nach dem 1. Datenschnitt erlaubte Behandlungswechsel vom Vemurafenibarm in den Kombinationsarm. In der vorliegenden Situation (Nachweis eines Überlebensvorteils durch die Kombinationstherapie) führt dies zu einer potenziellen Verzerrung der Ergebnisse zuungunsten der Kombinationstherapie. Es ist somit eher von einer Unterschätzung des Überlebensvorteils durch Dabrafenib in Kombination mit Trametinib auszugehen. Das erhöhte Verzerrungspotenzial für den 2. Datenschnitt führt daher nicht zur Herabstufung der Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt.

Die Endpunkte aus den Bereichen Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden aufgrund des offenen Studiendesigns und der stark unterschiedlichen Beobachtungszeiten in beiden Behandlungsarmen bei potenziell informativer Zensierung als potenziell hoch verzerrt eingeschätzt. Für den Endpunkt Gesundheitszustand entfiel die Bewertung des Verzerrungspotenzials, da keine verwertbaren Daten vorlagen. Für die Endpunkte aus dem Bereich Nebenwirkungen lag ebenfalls ein hohes Verzerrungspotenzial vor, das allerdings nur bei den Endpunkten mit subjektiver Komponente zu einer Herabstufung der Ergebnissicherheit führte. Dies betrifft alle Endpunkte aus dem Bereich Nebenwirkungen mit Ausnahme der SUE und der schweren UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 .

Ergebnisse

Mortalität

Die Behandlung mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib ergab eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu Vemurafenib.

Bei diesem Endpunkt lag jedoch für beide Datenschnitte ein Beleg für eine Effektmodifikation für das Merkmal Geschlecht vor. Daraus ergab sich für Frauen ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib. Für Männer gab es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist für diese Patientengruppe damit nicht belegt.

Morbidität

- Symptomatik (Zeit bis zur Verschlechterung)

Die Morbidität der Patienten wurde mit den Symptomskalen des krebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erfasst.

Für die Endpunkte Schmerzen, Schlaflosigkeit, Appetitverlust und Diarrhö zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib.

Für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt jedoch nicht mehr als geringfügig. Somit ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

Für die Endpunkte Fatigue und Dyspnoe zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen ist damit für diese Endpunkte jeweils nicht belegt.

Für den Endpunkt Obstipation zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Vemurafenib. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt jedoch nicht mehr als geringfügig. Somit ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen oder Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

- Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand gemessen mit der visuellen Analogskala des EQ-5D lagen im Dossier keine verwertbaren Daten vor. Somit ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Funktionsskalen (Zeit bis zur Verschlechterung)

Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mittels der Funktionsskalen des krebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben.

Für alle 6 untersuchten Funktionsskalen (globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion) zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib.

Daraus ergab sich für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib.

Nebenwirkungen

- SUE

Für den Endpunkt SUE (Zeit bis zum ersten Ereignis) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

- Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE (Zeit bis zum ersten Ereignis) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

- UE mit CTCAE-Grad ≥ 3

Für den Endpunkt UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Zeit bis zum ersten Ereignis) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib.

Für diesen Endpunkt legt der pU ergänzend Subgruppenanalysen auf Basis von naiven Proportionen vor. Diese sind aufgrund der möglichen Verzerrung durch die unterschiedlich langen Beobachtungszeiten in beiden Therapiearmen höchstens dafür geeignet, um qualitative Aussagen zu treffen. Für den Endpunkt UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 zeigte sich für Männer ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib, wohingegen das Ergebnis für Frauen nicht statistisch signifikant war. Aufgrund der bekannten Richtung der Verzerrung zuungunsten der Kombinationstherapie kann daher für Männer ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib im Vergleich zu Vemurafenib abgeleitet werden. Für Frauen kann lediglich ein größerer Schaden von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib ausgeschlossen werden.

- Spezifische UE (Zeit bis zum ersten Ereignis)

Für die Endpunkte Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes, Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen und gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied

zugunsten von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib.

Für den Endpunkt Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt jedoch nicht mehr als geringfügig, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

- Weitere spezifische UE (Fieber und Schüttelfrost)

Für die spezifischen UE Fieber und Schüttelfrost lagen keine geeigneten Analysen (Überlebenszeitanalysen) vor, sodass nur eine qualitative Interpretation auf Basis der naiven Proportionen vorgenommen wurde. Im Kombinationsarm traten die Ereignisse Fieber und Schüttelfrost bei deutlich mehr Patienten im Vergleich zum Vemurafenibarm auf. Zwar war die mediane Beobachtungsdauer im Kombinationsarm auch deutlich länger als im Vemurafenibarm (10 Monate vs. 6 Monate), der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen erscheint jedoch so groß zu sein, dass er nicht vollständig durch die unterschiedlichen Beobachtungszeiten erklärt werden kann. Ein größerer Schaden von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib kann nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet.

Frauen

Für die Frauen ergibt sich ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben. Für die Endpunkte aus den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität hat der pU keine Subgruppenanalysen vorgelegt, sodass für diese unklar ist, inwiefern sich die Effekte der Frauen von denjenigen der Gesamtpopulation unterscheiden. Es ist jedoch nicht davon auszugehen, dass die deutlich positiven Effekte in der Gesamtpopulation bei alleiniger Betrachtung der Subgruppe der Frauen in negative Effekte umschlagen. Bei den Nebenwirkungen liegen lediglich Subgruppenanalysen auf Basis der naiven Proportionen für die verschiedenen Gesamtraten der UE vor. Diese lassen sich qualitativ dahin gehend interpretieren, dass nicht von einem größeren Schaden von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib bei Frauen auszugehen ist. Bei der Abwägung des Zusatznutzens für Frauen ist kritisch anzumerken, dass für einen Großteil der Endpunkte keine adäquaten Subgruppenergebnisse vorlagen. Allerdings ist auf Basis der vorliegenden

Daten auch nicht davon auszugehen, dass der erhebliche Überlebensvorteil bei Frauen infrage zu stellen ist.

In der Gesamtschau ergibt sich für Frauen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib.

Männer

Für die Männer ist für den Endpunkt Gesamtüberleben weder ein Zusatznutzen noch ein geringerer Nutzen belegt. Analog zur Datensituation bei Frauen liegen für die Endpunkte aus den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität keine adäquaten Subgruppenanalysen vor, sodass unklar ist, inwiefern sich die Effekte der Männer von denjenigen der Gesamtpopulation unterscheiden. Es ist jedoch nicht davon auszugehen, dass die deutlich positiven Effekte in der Gesamtpopulation bei alleiniger Betrachtung der Subgruppe der Männer in negative Effekte umschlagen. Für die verschiedenen Gesamtraten der UE liegen lediglich Subgruppenanalysen auf Basis der naiven Proportionen vor. Hier zeigt sich für den Endpunkt UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 trotz der potenziellen Verzerrung zuungunsten des Kombinationsarms in der Subgruppe der Männer ein statistisch signifikanter Vorteil von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib, sodass hier ein Hinweis auf einen geringeren Schaden der Kombinationstherapie abgeleitet werden kann. Aufgrund der potenziellen Verzerrung durch die unterschiedlich langen Beobachtungsdauern in beiden Studienarmen ist das Ausmaß jedoch nicht quantifizierbar. Die auf den naiven Proportionen basierenden Ergebnisse zu den Gesamtraten der SUE und Abbruch wegen UE lassen sich dahin gehend interpretieren, dass nicht von einem größeren Schaden von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib im Vergleich zu Vemurafenib bei Männern auszugehen ist.

In der Gesamtschau ergibt sich für Männer mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 2 zeigt eine Zusammenfassung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib.

Tabelle 2: Dabrafenib in Kombination mit Trametinib - Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Intervention	Anwendungsgebiet	zweckmäßige Vergleichstherapie^a	Subgruppe	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Dabrafenib + Trametinib	erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation ^b	Vemurafenib	Frauen	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
			Männer	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b: Laut Fachinformation ist die kombinierte Gabe von Dabrafenib und Trametinib für Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation zugelassen – ohne Einschränkung einer Vorbehandlung [3]. Die Studienpopulation der eingeschlossenen Studie zur Bewertung des Zusatznutzens (ausschließlich nicht vorbehandelte Patienten) deckt somit das Anwendungsgebiet nicht vollständig ab. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patienten übertragen werden können, die bereits eine Therapie des fortgeschrittenen Melanoms erhalten haben.</p> <p>BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf);</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>				

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation. Der pU folgt bei seiner Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Festlegung des G-BA.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Dabrafenib (Stand zum 30.07.2015)
- bibliografische Recherche zu Dabrafenib (letzte Suche am 14.07.2015)
- Suche in Studienregistern zu Dabrafenib (letzte Suche am 07.07.2015)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Dabrafenib (letzte Suche am 13.10.2015)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wurde die in Tabelle 3 aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 3: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
COMBI-v (MEK116513) ^b	ja	nein ^c	ja ^c
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war. b: im Weiteren als COMBI-v bezeichnet c: Der pU (Novartis Pharma GmbH) hat die Rechte an den Wirkstoffen Dabrafenib und Trametinib vom Sponsor der Studie (GlaxoSmithKline) erworben. RCT: randomisierte kontrollierte Studie; pU: pharmazeutischer Unternehmer; vs.: versus			

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib im Vergleich zu Vemurafenib besteht aus der Studie COMBI-v und stimmt mit dem des pU überein.

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossenen Studien.

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 4 und Tabelle 5 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 4: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
COMBI-v	RCT, offen, parallel	erwachsene (≥ 18 Jahre), nicht vorbehandelte ^b Patienten mit histologisch gesichertem nicht resezierbarem (Stadium IIIc) oder metastasiertem (Stadium IV) Melanom und nachgewiesener BRAF-V600E- bzw. BRAF-V600K-Mutation	Dabrafenib + Trametinib (N = 352) Vemurafenib (N = 352)	<u>Behandlungsphase:</u> Behandlung bis zur Krankheitsprogression ^c , Tod, inakzeptabler Toxizität oder Rücknahme der Einwilligungserklärung. <u>geplante Nachbeobachtung:</u> Bis zum Tod, Rücknahme der Einwilligungserklärung oder bis alle Patienten mindestens 5 Jahre nachbeobachtet wurden.	163 Zentren in 28 Ländern in Afrika, Asien, Australien und Neuseeland, Europa, Nord- und Südamerika 06/2012–laufend (Nachbeobachtung für das Gesamtüberleben) <u>1. Datenschnitt:</u> 17.04.2014 ^{d, e} ; geplant nach Erreichen von 70 % der zu erwartenden Ereignisse (202 von 288 Todesfällen) ^f <u>2. Datenschnitt^g:</u> 13.03.2015	primär: Gesamtüberleben sekundär: Krankheitssymptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b: Gemäß den Einschlusskriterien der Studie durften die Patienten nicht mit einer systemischen Krebstherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms (Stadium IIIc und IV) vorbehandelt sein. Vorherige systemische Therapie in der adjuvanten Situation (Therapielinie vor dem fortgeschrittenen Stadium) war erlaubt.</p> <p>c: Gemäß Studienprotokoll (Amendment 3 vom 22.10.2013) konnten Patienten mit nur eingeschränkter Tumorprogression, die die Therapie tolerierten und zuvor von der Behandlung profitiert hatten, die Therapie mit dem Einverständnis des zuständigen Medical Monitors auch nach der Progression weiter fortsetzen.</p> <p>d: Basierend auf den Ergebnissen der Interimsanalyse, in der die prädefinierte Grenze für einen vorzeitigen Studienabbruch aufgrund außerordentlicher Wirksamkeit überschritten wurde, wurde die Studie am 14.07.2014 beendet. Die Interimsanalyse stellt somit die finale konfirmatorische Auswertung zum Gesamtüberleben dar (der Endpunkt Gesamtüberleben wurde allerdings noch nachbeobachtet).</p> <p>e: Nach der vorzeitigen Beendigung der Studie wurde den Patienten im Vemurafenibarm gemäß Studienprotokoll (Amendment 5 vom 07.08.2014) ein Therapiewechsel in den Kombinationsarm erlaubt.</p> <p>f: Diese Analyse wurde nach 222 tatsächlich eingetretenen Todesfällen durchgeführt.</p> <p>g: Es wurden ausschließlich die Daten zum Gesamtüberleben und zur Gabe alternativer Krebstherapien erfasst und ausgewertet.</p> <p>BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf); N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus</p>						

Tabelle 5: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib

Studie	Intervention	Vergleich	Vor- und Begleitmedikation
COMBI-v	Dabrafenib 150 mg 2-mal täglich, oral + Trametinib 2 mg 1-mal täglich, oral Dosisanpassungen bzw. Therapieunterbrechungen aufgrund von Unverträglichkeit waren bei beiden Wirkstoffen erlaubt ^a . Dosisreduktionen unter 75 mg Dabrafenib 2-mal täglich ^b oder unter 1 mg Trametinib 1-mal täglich waren nicht erlaubt.	Vemurafenib 960 mg 2-mal täglich, oral Dosisanpassungen bzw. Therapieunterbrechungen aufgrund von Unverträglichkeit waren erlaubt.	Vorbehandlung^c: <ul style="list-style-type: none"> ▪ keine Vorbehandlung mit systemischen Krebstherapien (frühere systemische Behandlung in der adjuvanten Situation war erlaubt^d) ▪ keine Vorbehandlung mit einem BRAF-Inhibitor (z. B. Dabrafenib) oder einem MEK-Inhibitor (z. B. Trametinib) Begleitbehandlung: alle Patienten erhielten supportive Begleittherapien (z. B. Bluttransfusionen, Antibiotika, Antiemetika, Schmerzmittel) nicht erlaubte Begleitbehandlung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ andere systemischen Krebstherapie einschließlich chirurgischer Entfernung von Zielläsionen ▪ weitere Prüfpräparate ▪ antiretrovirale Therapien ▪ pflanzliche Mittel (z. B. Johanniskraut) ▪ starke Inhibitoren bzw. Induktoren von CYP3A oder CYP2C8 (z. B. Carbamazepin, Ketokonazol, Clarithromycin)
<p>a: Bei Dosisreduktion oder Therapieunterbrechung einer Substanz war eine Fortsetzung der Behandlung mit der anderen Substanz möglich.</p> <p>b: Gemäß der Fachinformation von Dabrafenib ist in der Kombination mit Trametinib eine weitere Dosisreduktion auf 50 mg 2-mal täglich möglich [3]. Es ist nicht davon auszugehen, dass diese Abweichung einen relevanten Einfluss auf die Studienergebnisse hat (siehe Abschnitt 2.7.2.3.2).</p> <p>c: vorherige Behandlung der fortgeschrittenen Erkrankung</p> <p>d: Weniger als 10 % der Patienten erhielten dabei systemische Krebstherapien.</p> <p>BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf); MEK: mitogen-activated extracellular signal regulated kinase; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus</p>			

Studiendesign

Bei der Studie COMBI-v (MEK116513) handelt es sich um eine randomisierte, offene, multizentrische, aktiv kontrollierte Studie zum Vergleich von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib und Vemurafenib.

In die Studie wurden erwachsene Patienten mit histologisch gesichertem nicht resezierbarem (Stadium IIIc) oder metastasiertem (Stadium IV) Melanom und nachgewiesener BRAF-V600E- bzw. BRAF-V600K-Mutation eingeschlossen. Die Patienten durften keine vorangegangene systemische Krebstherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms (Stadium IIIc oder Stadium IV) erhalten haben. Eine vorherige adjuvante (auch systemische)

Therapie war erlaubt [4,5]. Laut Fachinformation [3] ist die kombinierte Gabe von Dabrafenib und Trametinib für Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation zugelassen, eine Einschränkung bezüglich der Vorbehandlung besteht nicht. Die Studienpopulation (ausschließlich nicht vorbehandelte Patienten) deckt somit das Anwendungsgebiet nicht vollständig ab. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patienten übertragen werden können, die bereits eine Therapie des fortgeschrittenen Melanoms erhalten haben (siehe Abschnitt 2.7.2.4.1).

Es wurden 704 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert, 352 Patienten in den Kombinationsarm (Dabrafenib + Trametinib) und 352 Patienten in den Vemurafenibarm. Stratifizierungsfaktoren waren dabei der Laktatdehydrogenase(LDH)-Spiegel zu Studienbeginn und der BRAF-V600-Mutationsstatus.

Die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe Trametinib und Vemurafenib wurden ohne relevante Abweichungen von der Fachinformation verabreicht [6,7]. Bei der Gabe von Dabrafenib entsprachen die in der Studie vorgesehenen Dosisreduktionen aufgrund von Nebenwirkungen nicht vollständig den Vorgaben der Fachinformation [3]. Es erscheint jedoch unwahrscheinlich, dass die Abweichung die Studienergebnisse wesentlich beeinflusst hat (siehe Abschnitt 2.7.2.3.2).

Der primäre Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben. Weitere patientenrelevante Endpunkte waren Krankheitssymptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UE).

Für den Endpunkt Gesamtüberleben lagen Analysen zu 2 Datenschnitten vor (17.04.2014 und 13.03.2015).

In der Studie war eine Interimsanalyse nach Erreichen von 70 % der zu erwartenden Ereignisse geplant (202 von 288 Todesfällen). Diese Analyse wurde nach 222 tatsächlich eingetretenen Todesfällen durchgeführt. Basierend auf den Ergebnissen der Interimsanalyse, in der die prädefinierte Grenze für einen vorzeitigen Studienabbruch aufgrund außerordentlicher Wirksamkeit überschritten wurde, wurde die Studie am 14.07.2014 beendet. Die Interimsanalyse stellt somit die finale konfirmatorische Auswertung zum Gesamtüberleben dar. Diese wird nachfolgend als 1. Datenschnitt bezeichnet. Die Patienten wurden jedoch auch nach dem 1. Datenschnitt hinsichtlich des Gesamtüberlebens nachbeobachtet – nicht aber für weitere Endpunkte. Zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts hatten 20 % der Patienten im Kombinationsarm und 43 % der Patienten im Vemurafenibarm aufgrund einer Progression die Studientherapie beendet und erhielten eine andere Behandlung des Melanoms. Es wurden noch 174 Patienten (49 %) im Kombinationsarm und 89 Patienten (25 %) im Vemurafenibarm mit der ursprünglich zugewiesenen Medikation behandelt. Nach dem 1. Datenschnitt wurde den Patienten mit Amendment 5 des Studienprotokolls vom 07.08.2014 ein Therapiewechsel vom Vemurafenib- in den Kombinationsarm erlaubt.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben erfolgte am 13.03.2015 ein 2. Datenschnitt. Dieser war nicht vorab geplant, wurde allerdings von der europäischen Zulassungsbehörde angefordert [8], da diese die Daten zum Gesamtüberleben basierend auf dem 1. Datenschnitt als noch nicht final betrachtete (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts waren ca. 8 % der ursprünglich in den Vemurafenibarm randomisierten Patienten vom Vemurafenibarm in den Kombinationsarm gewechselt. 34 % der Patienten im Kombinationsarm und 51 % der Patienten im Vemurafenibarm hatten aufgrund einer Progression die Studientherapie beendet und erhielten eine andere Behandlung des Melanoms. Für die Bewertung des Gesamtüberlebens wurden die Ergebnisse des 1. und 2. Datenschnitts in der Gesamtschau herangezogen (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Die Studie wird fortgesetzt, bis alle Patienten mindestens 5 Jahre nachbeobachtet wurden, ihre Einwilligungserklärung zurückgezogen haben oder verstorben sind. Die Behandlung in beiden Studienarmen wird bis zum Krankheitsprogress, Tod, inakzeptabler Toxizität oder Rücknahme der Einwilligungserklärung fortgesetzt. Gemäß Amendment 3 des Studienprotokolls konnten jedoch Patienten mit nur eingeschränkter Tumorprogression, die die Therapie tolerierten und zuvor von der Behandlung profitiert hatten, die Therapie mit dem Einverständnis des zuständigen Medical Monitors auch nach der Progression weiter fortsetzen. Zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts führten im Kombinationsarm 80 Patienten (23 %) und im Vemurafenibarm 81 Patienten (23 %) ihre zugewiesene Therapie trotz eines Progresses für mindestens 15 Tage fort [4].

Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 6 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 6: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
COMBI-v	
Gesamtüberleben	bis zum Tod, Rücknahme der Einwilligungserklärung oder bis alle Patienten mindestens 5 Jahre nachbeobachtet wurden
Morbidität	
EORTC QLQ-C30 (Symptomatik) sowie Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	alle 8 Wochen bis zu Woche 56; danach alle 12 Wochen bis zur Krankheitsprogression sowie 5 Wochen nach Eintreten der Krankheitsprogression
gesundheitsbezogene Lebensqualität	
EORTC QLQ-C30 (Funktionen)	alle 8 Wochen bis zu Woche 56; danach alle 12 Wochen bis zur Krankheitsprogression sowie 5 Wochen nach Eintreten der Krankheitsprogression
Nebenwirkungen	beginnend mit der ersten Gabe der Studienmedikation kontinuierlich bis 30 Tage nach der letzten Behandlung mit der Studienmedikation
EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FACT-M: Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core-30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus	

Von den eingeschlossenen Endpunkten wurde lediglich das Gesamtüberleben bis zum Tod, Rücknahme der Einwilligungserklärung bzw. Studienende erhoben. Für diesen Endpunkt liegen die Ergebnisse basierend auf 2 Datenschnitten vor. Die Erhebung anderer Daten erfolgte endpunktspezifisch über das Behandlungsende hinaus: UE wurden bis 30 Tage nach der letzten Behandlung mit der Studienmedikation erhoben, Daten zu den Endpunkten Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität bis 5 Wochen nach Auftreten einer Krankheitsprogression. Eine Nachbeobachtung dieser Endpunkte über den 1. Datenschnitt hinaus erfolgte nicht.

Patientencharakteristika

Tabelle 7 zeigt die Charakteristika der Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib

Studie Charakteristika Kategorie	Dabrafenib + Trametinib N = 352	Vemurafenib N = 352
Studie COMBI-v		
Alter [Jahre], MW (SD)	54 (14)	54 (14)
Geschlecht [w / m], %	41 / 59	49 / 51
ECOG-Performance Status zu Studienbeginn, n (%)		
0	248 (70)	248 (70)
1	102 (29)	104 (30)
Hautfarbe, (n, %)		
weiß / kaukasisch / europäische Abstammung	339 (96)	339 (96)
andere	13 (4)	13 (4)
BRAF-Mutationsstatus, (n, %)		
V600E	312 (89)	317 (90)
V600K	34 (10)	34 (10)
V600E und V600K	5 (1)	1 (< 1)
Metastasierungsstadium beim Screening, (n, %)		
M0	14 (4)	26 (7)
M1a	55 (16)	50 (14)
M1b	61 (17)	67 (19)
M1c	221 (63)	208 (59)
unbekannt	0 (0)	1 (< 1)
Stadium der Erkrankung beim Screening ^a , n (%)		
Stadium IIIc	14 (4)	26 (7)
Stadium IV	337 (96)	326 (93)
Hirnmetastasen in der Krankengeschichte, n (%) ^b	k. A.	k. A.
LDH-Wert zu Studienbeginn, n (%)		
> ULN	118 (34)	114 (32)
≤ ULN	233 (66)	238 (68)
viszerale Metastasierung zu Studienbeginn, n (%)		
ja	278 (79)	271 (77)
nein	73 (21)	81 (23)
Ausmaß der Metastasierung (Anzahl der Lokalisationen), n (%)		
< 3	177 (50)	201 (57)
≥ 3	174 (49)	151 (43)
Zeit seit Erstdiagnose (Monate), Median [Min; Max]	24,0 [0; 455]	28,0 [0; 349]
Studienabbrecher (1. Datenschnitt), n (%)	16 (5) ^c	28 (8) ^c
Therapieabbrecher (1. Datenschnitt), n (%)	181 (52) ^d	260 (74) ^d

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib (Fortsetzung)

<p>a: gemäß AJCC-Klassifikation [9]</p> <p>b: Patienten mit Hirnmetastasen wurden nur unter bestimmten Bedingungen in die Studie eingeschlossen. Gemäß den vorliegenden Studienunterlagen sind bei weniger als 20 Patienten in der Studie in der Vergangenheit bereits Hirnmetastasen aufgetreten.</p> <p>c: Als häufigster Abbruchgrund wurde die Rücknahme der Einwilligungserklärung angegeben.</p> <p>d: Als häufigster Abbruchgrund wurde die Progression der Erkrankung – einschließlich Tod nach Progression – genannt.</p> <p>AJCC: American Joint Committee on Cancer; BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; k. A.: keine Angaben; LDH: Laktatdehydrogenase; m: männlich; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten in Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; ULN: oberer Normalwert; w: weiblich; vs.: versus</p>

Die Charakteristika der Studie COMBI-v waren zwischen den Behandlungsarmen weitgehend ausgeglichen. Das mittlere Alter lag bei 54 Jahren. Im Kombinationsarm wurden etwas weniger Frauen als Männer eingeschlossen (41 % vs. 59 %), wohingegen das Verhältnis im Vemurafenibarm ausgeglichen war (je ca. 50 %). Fast alle Patienten waren weiß, kaukasisch oder europäischer Abstammung (96 % in beiden Studienarmen).

Ungefähr zwei Drittel der Patienten hatten einen LDH-Spiegel im Normbereich. Ein Großteil der Patienten hatte zu Studienbeginn einen ECOG-Performance Status von 0 (70 % in beiden Studienarmen). Die Patienten befanden sich überwiegend im Tumorstadium IV (96 % bzw. 93 %) und das Metastasierungsstadium war mehrheitlich M1c (63 % bzw. 59 %). Bei ca. 78 % der Patienten lagen zu Studienbeginn bereits viszerale Metastasen vor. Während im Kombinationsarm das Verhältnis von Patienten mit < 3 bzw. \geq 3 Lokalisationen ausgeglichen war (jeweils ca. 50 %), gab es im Vemurafenibarm mehr Patienten, die < 3 Läsionen aufwiesen (57 %; 43 % mit \geq 3 Lokalisationen).

Patienten mit Hirnmetastasen wurden in die Studie nur unter bestimmten Voraussetzungen eingeschlossen; beispielsweise wenn alle bekannten Läsionen mithilfe eines chirurgischen Eingriffs oder einer stereotaktischen Strahlentherapie erfolgreich behandelt wurden [5]. Eine Überprüfung seitens des pU auf Anfrage der EMA ergab, dass weniger als 20 Patienten in der Studie in der Vergangenheit bereits Hirnmetastasen hatten [8].

Tabelle 8: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib

Studie	Dabrafenib + Trametinib	Vemurafenib
Dauer Studienphase	N = 352	N = 352
Endpunktkategorie		
Datenschnitt		
COMBI-v		
Behandlungsdauer [Monate]		
1. Datenschnitt (17.04.2014)		
Median [Min; Max]	10 [0; 21] ^a	6 [0; 18] ^a
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		
1. Datenschnitt (17.04.2014)		
Median [Min; Max]	11 [0; 21]	10 [0; 20]
2. Datenschnitt (13.03.2015)		
Median [Min; Max]	19 [0; 30] ^a	15 [0; 29] ^a
Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen		
Median [Min; Max]	k. A.	k. A.
a: Die Angaben liegen nur für die Sicherheitspopulation (350 Patienten mit Dabrafenib + Trametinib und 349 Patienten mit Vemurafenib) und nicht für die ITT-Population vor. ITT: intention to treat; Max: Maximum; Min: Minimum; k. A.: keine Angaben; N: Anzahl der randomisierten Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus		

Die Behandlungsdauer der Population in der Studie COMBI-v unterschied sich zwischen den beiden Behandlungsarmen. Im Kombinationsarm wurden die Patienten mit 10 Monaten im Median deutlich länger behandelt als im Vemurafenibarm mit 6 Monaten, während der Unterschied der medianen Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben für die vorliegenden Datenschnitte nicht so ausgeprägt war (1. Datenschnitt 11 vs. 10 Monate; 2. Datenschnitt 19 vs. 15 Monate).

Zur tatsächlichen Beobachtungsdauer für die Endpunkte aus den Bereichen Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen lagen keine Angaben vor. Die Beobachtungsdauer kann hier aufgrund der unterschiedlichen Kriterien zur Nachbeobachtung (siehe Tabelle 6) für die einzelnen Endpunkte unterschiedlich sein. Für UE lässt sich die Beobachtungsdauer anhand der Angaben zur medianen Behandlungsdauer abschätzen, da UE prädefiniert bis 30 Tage (ca. 1 Monat) nach der letzten Studienmedikation erhoben wurden. Unter der Annahme, dass alle Patienten die vorgegebene Nachbeobachtungsdauer ausgeschöpft haben, ergibt sich als Annäherung eine mediane Beobachtungsdauer von 11 Monaten im Kombinationsarm vs. 7 Monaten im Vemurafenibarm.

Für die Endpunkte aus den Bereichen Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität, die längstens bis 5 Wochen nach Auftreten einer Krankheitsprogression erhoben wurden,

kann eine Abschätzung der Beobachtungsdauer über die Berücksichtigung der Daten zum progressionsfreien Überleben (PFS) erfolgen. Gemäß Studienbericht betrug das mediane PFS im Kombinationsarm 11,4 Monate und im Vemurafenibarm 7,3 Monate [4]. Unter der Annahme, dass alle Patienten die vorgegebene Nachbeobachtungsdauer ausgeschöpft haben, ergibt sich als Annäherung eine mediane Beobachtungsdauer von ca. 12,6 Monaten im Kombinationsarm vs. ca. 8,5 Monaten im Vemurafenibarm.

Insgesamt kann also für alle Endpunkte (außer Gesamtmortalität) von einer deutlich längeren Beobachtungsdauer im Kombinationsarm im Vergleich zum Vemurafenibarm ausgegangen werden.

Tabelle 9 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 9: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
COMBI-v	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja	Ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus							

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie COMBI-v als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign und die unterschiedliche Beobachtungsdauer in beiden Studienarmen ergeben, sind in Abschnitt 2.4.2 für das endpunkt-spezifische Verzerrungspotenzial beschrieben.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3):

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Symptomatik gemessen mit den Symptomskalen des Fragebogens European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire Core-30 (QLQ-C30)
 - Gesundheitszustand gemessen mit der visuellen Analogskala (VAS) des Euro Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gemessen mit den Funktionsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
 - SUE
 - Abbruch wegen UE
 - schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)
 - ggf. weitere spezifische UE

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte herangezogen hat (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Tabelle 10 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung standen.

Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib

Studie	Endpunkte										
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30) ^a	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) ^b	SUE	Abbruch wegen UE	Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC)	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) (SOC)
COMBI-v	ja	ja	nein ^c	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
<p>a: gemessen über die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 Version 3.0 b: gemessen über die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 Version 3.0 c: keine verwertbaren Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Euro Quality of Life-5 Dimensions; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core-30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>											

2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 11 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte.

Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib

Studie	Studienebene	Endpunkte										
		Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUE	Abbruch wegen UE	Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)
COMBI-v	N	N/H ^a	H ^b	- ^c	H ^b	H ^{d,e}	H ^{d,f}	H ^{d,e}	H ^{d,f}	H ^{d,f}	H ^{d,f}	H ^{d,f}
<p>a: Die Ergebnisse beim 1. Datenschnitt werden als niedrig verzerrt eingestuft. Beim 2. Datenschnitt ist ein potenziell verzerrender Einfluss des nach der Interimsanalyse erlaubten Therapiewechsels aus dem Vemurafenibarm in den Kombinationsarm (8 % der Patienten) nicht auszuschließen. Allerdings ist von einer potenziellen Verzerrung der Ergebnisse zuungunsten der Kombinationstherapie und somit eher von einer Unterschätzung des Überlebensvorteils durch Dabrafenib in Kombination mit Trametinib auszugehen. Das erhöhte Verzerrungspotenzial führt daher nicht zur Herabstufung der Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt.</p> <p>b: patientenberichteter Endpunkt bei offener Studie; stark unterschiedliche Beobachtungszeiten bei potenziell informativer Zensurierung</p> <p>c: keine verwertbaren Daten vorhanden (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3)</p> <p>d: unterschiedlich lange mediane Behandlungsdauer (und daraus resultierende Beobachtungsdauer) im Interventionsarm (10,0 Monate) im Vergleich zum Vergleichsarm (6,0 Monate)</p> <p>e: Verzerrung ist zuungunsten des Interventionsarms, da bei längerem Behandlungszeitraum mehr unerwünschte Ereignisse auftreten können. Das erhöhte Verzerrungspotenzial führt daher nicht zur Herabstufung der Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt.</p> <p>f: Es handelte sich in erster Linie um nicht schwerwiegende Ereignisse, deren Dokumentation als UE subjektive Komponenten hat. Dies führt somit bei offenem Studiendesign zu einem hohen Verzerrungspotenzial.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Euro Quality of Life-5 Dimensions; H: hoch; N: niedrig; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core-30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>												

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig erachtet. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben wurde für den 1. Datenschnitt als niedrig eingestuft, wohingegen der 2. Datenschnitt als potenziell hoch verzerrt eingestuft wurde. Ausschlaggebend dafür war der nach dem 1. Datenschnitt erlaubte Behandlungs-

wechsel vom Vemurafenibarm in den Kombinationsarm, der von 8 % der randomisierten Patienten des Vemurafenibarms durchgeführt wurde. In der vorliegenden Situation führt dies zu einer potenziellen Verzerrung der Ergebnisse zuungunsten der Kombinationstherapie und es ist somit eher von einer Unterschätzung des Überlebensvorteils durch Dabrafenib in Kombination mit Trametinib auszugehen. Das erhöhte Verzerrungspotenzial für den 2. Datenschnitt führt daher nicht zur Herabstufung der Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt.

Dies weicht teilweise von der Einschätzung des pU ab. Er betrachtet das Verzerrungspotenzial für beide Datenschnitte gemeinsam und leitet insgesamt ein hohes Verzerrungspotenzial ab, stuft dabei jedoch ebenfalls die Ergebnissicherheit aufgrund der bekannten Richtung der Verzerrung nicht herab. Dem Vorgehen des pU, das Verzerrungspotenzial für den 1. Datenschnitt als hoch einzustufen, da zu diesem Zeitpunkt bereits unterschiedlich viele Patienten in beiden Armen nach aufgetretenem Progress eine Folgetherapie erhalten haben, wird nicht gefolgt, da die Folgetherapien als Teil einer Therapiestrategie für die Behandlung der Patienten zu sehen sind (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2).

Für die Endpunkte aus den Bereichen Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde das Verzerrungspotenzial aufgrund des offenen Studiendesigns und der stark unterschiedlichen Beobachtungszeiten bei potenziell informativer Zensierung als hoch eingeschätzt. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein, der von einem hohen Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte ausgeht. Der Einschätzung des pU, dass für diese Endpunkte dennoch von einer hohen Ergebnissicherheit auszugehen ist, da die beobachteten Effekte sowohl in Richtung als auch Größe mit den Effekten objektiv erfasster Endpunkte (z. B. PFS, UE) korrelieren, wird jedoch nicht gefolgt (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2). Die Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) werden insgesamt als nicht verwertbar angesehen, da sie mit zu großer Unsicherheit behaftet sind (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Eine Bewertung des Verzerrungspotenzials entfällt daher.

Für die Endpunkte aus dem Bereich Nebenwirkungen lag ebenfalls ein hohes Verzerrungspotenzial vor, das allerdings nur bei den Endpunkten mit subjektiver Komponente zu einer Herabstufung der Ergebnissicherheit führte. Dies betrifft alle Endpunkte aus dem Bereich Nebenwirkungen mit Ausnahme der SUE und der schweren UE mit CTC-AE-Grad ≥ 3 . Dies weicht teilweise vom Vorgehen des pU ab. Dieser geht ebenfalls von einem hohen Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte zu Nebenwirkungen aus. Allerdings stuft er die Ergebnissicherheit für Endpunkte, für die sich trotz der längeren Beobachtungszeit im Kombinationsarm bereits auf Basis der naiven Proportionen ein Vorteil zugunsten der Kombinationstherapie zeigt, nicht herab (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2).

2.4.3 Ergebnisse

Die folgenden Tabellen fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib mit Vemurafenib bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation zusammen. Die Kaplan-Meier-Kurven zu den eingeschlossenen Endpunkten sind in Anhang A dargestellt.

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität) – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib

Studie Endpunkt	Dabrafenib + Trametinib		Vemurafenib		Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib	
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a	p-Wert ^b
COMBI-v						
Gesamtüberleben						
1. Datenschnitt (17.04.2014)	352	n. e. [18,3; n. e.] 100 (28)	352	17,2 [16,4; n. e.] 122 (35)	0,69 [0,53; 0,89]	0,005
2. Datenschnitt ^c (13.03.2015)	352	25,6 [22,6; n. e.] 155 (44)	352	18,0 [15,6; 20,7] 194 (55)	0,66 [0,53; 0,81]	< 0,001
a: Berechnung nach der Methode von Pike [10], adjustiert nach LDH-Wert zu Studienbeginn und BRAF-V600-Mutationsstatus						
b: Berechnung des p-Werts mithilfe eines Logrank-Tests stratifiziert nach LDH-Wert zu Studienbeginn und BRAF-V600-Mutationsstatus						
c: Dieser Datenschnitt war nicht prädefiniert, wurde aber von der Zulassungsbehörde zusätzlich angefordert [8]. BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus						

Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidität: Zeit bis zur Verschlechterung) – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib

Studie Endpunkt Subskala	Dabrafenib + Trametinib		Vemurafenib		Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib	
	N	Median (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Median (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a	p-Wert ^b
COMBI-v						
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik^{c, d}						
Fatigue	352	5,3 [3,7; 5,6] 209 (59)	352	3,7 [2,1; 5,6] 214 (61)	0,85 [0,71; 1,03]	0,104
Übelkeit und Erbrechen	352	15,6 [11,0; n. e.] 137 (39)	352	9,3 [7,4; n. e.] 148 (42)	0,78 [0,62; 0,99]	0,039
Schmerzen	352	13,6 [9,4; n. e.] 140 (40)	352	5,8 [5,6; 7,7] 171 (49)	0,61 [0,49; 0,76]	< 0,001
Dyspnoe	352	n. e. [15,6; n. e.] 115 (33)	352	n. e. [9,6; n. e.] 121 (34)	0,84 [0,65; 1,08]	0,179
Schlaflosigkeit	352	n. e. [15,7; n. e.] 105 (30)	352	8,3 [7,3; n. e.] 152 (43)	0,52 [0,40; 0,67]	< 0,001
Appetitverlust	352	n. e. [n. e.; n. e.] 101 (29)	352	9,2 [5,6; n. e.] 154 (44)	0,48 [0,37; 0,62]	< 0,001
Obstipation	352	n. e. [13,0; n. e.] 110 (31)	352	n. e. [n. e.; n. e.] 73 (21)	1,41 [1,05; 1,90]	0,023
Diarrhö	352	18,5 [11,1; 18,5] 131 (37)	352	5,6 [4,3; 7,4] 181 (51)	0,51 [0,40; 0,64]	< 0,001
Gesundheits- zustand (EQ-5D VAS)	keine verwertbaren Daten ^e					
<p>a: Schätzung mithilfe eines Cox-Regressionsmodells ohne Adjustierung für weitere Kovariablen b: berechnet mithilfe des Wald-Chi-Quadrat-Tests c: Ergebnisse des 1. Datenschnitts vom 17.04.2014 d: Eine Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen. e: Die vom pU vorgelegten Daten sind mit zu großer Unsicherheit behaftet (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).</p> <p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Fragebogen zur Lebensqualität (generelle Symptome einer Krebserkrankung); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visual Analogue Scale; vs.: versus</p>						

Tabelle 14: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität: Zeit bis zur Verschlechterung) – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib

Studie Endpunkt Subskala	Dabrafenib + Trametinib		Vemurafenib		Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib	
	N	Median (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Median (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a	p-Wert ^b
COMBI-v						
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität^{c, d}						
globaler Gesundheitsstatus	352	11,1 [8,8; n. e.] 151 (43)	352	5,6 [4,0; 7,4] 181 (51)	0,64 [0,51; 0,79]	< 0,001
körperliche Funktion	352	15,2 [10,2; n. e.] 133 (38)	352	7,4 [5,6; 11,0] 159 (45)	0,66 [0,53; 0,83]	< 0,001
Rollenfunktion	352	9,2 [7,4; 12,45] 169 (48)	352	5,6 [3,8; 5,9] 191 (54)	0,69 [0,56; 0,85]	< 0,001
emotionale Funktion	352	n. e. [15,7; n. e.] 103 (29)	352	13,3 [9,2; n. e.] 118 (34)	0,70 [0,54; 0,91]	0,008
kognitive Funktion	352	9,4 [7,5; n. e.] 155 (44)	352	7,4 [5,6; 9,3] 165 (47)	0,77 [0,62; 0,96]	0,020
soziale Funktion	352	12,3 [9,5; n. e.] 145 (41)	352	5,6 [4,6; 6,8] 191 (54)	0,59 [0,47; 0,73]	< 0,001
<p>a: Schätzung mithilfe eines Cox-Regressionsmodells ohne Adjustierung für weitere Kovariablen b: berechnet mithilfe des Wald-Chi-Quadrat-Tests c: Ergebnisse des 1. Datenschnitts vom 17.04.2014 d: Eine Verminderung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen.</p> <p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Fragebogen zur Lebensqualität (generelle Symptome einer Krebserkrankung); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus</p>						

Tabelle 15: Ergebnisse (Nebenwirkungen: Zeit bis zum ersten Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib

Studie Endpunkt	Dabrafenib + Trametinib		Vemurafenib		Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib	
	N	Median (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Median (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a	p-Wert ^b
COMBI-v						
Nebenwirkungen^c						
UE	350	0,3 [0,2; 0,4] 343 (98)	349	0,2 [0,1; 0,2] 345 (99)		
SUE	350	n. e. [n. e.; n. e.] 131 (37)	349	n. e. [n. e.; n. e.] 122 (35)	1,03 [0,80; 1,32]	0,819
Abbruch wegen UE	350	n. e. [n. e.; n. e.] 44 (13)	349	n. e. [n. e.; n. e.] 41 (12)	1,01 [0,66; 1,55]	0,957
UE mit CTCAE-Grad \geq 3	350	10,1 [6,2; 12,2] 186 (53)	349	2,7 [1,8; 3,6] 224 (64)	0,65 [0,53; 0,78]	< 0,001
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- zellgewebes	350	3,6 [2,5; 4,9] 220 (63)	349	0,3 [0,3; 0,3] 317 (91)	0,29 [0,24; 0,35]	< 0,001
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	350	10,0 [6,4; 14,7] 176 (50)	349	1,0 [0,7; 1,5] 248 (71)	0,48 [0,40; 0,59]	< 0,001
Erkrankungen der Atem- wege, des Brustraums und Mediastinums	350	n. e. [n. e.; n. e.] 127 (36)	349	n. e. [n. e.; n. e.] 94 (27)	1,36 [1,04; 1,78]	0,023
gutartige, bösartige und unspezifische Neu- bildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	350	n. e. [n. e.; n. e.] 34 (10)	349	n. e. [n. e.; n. e.] 148 (42)	0,17 [0,12; 0,24]	< 0,001
a: Schätzung mithilfe eines Cox-Regressionsmodells ohne Adjustierung für weitere Kovariablen						
b: berechnet mithilfe des Wald-Chi-Quadrat-Tests						
c: Ergebnisse des 1. Datenschnitts vom 17.04.2014						
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus						

Tabelle 16: Ergebnisse (häufige UE mit potenziell bedeutsamen Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen) – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib

Studie	Dabrafenib + Trametinib		Vemurafenib	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
COMBI-v				
Spezifische UE^b				
Fieber (PT) ^c	350	184 (53) ^d	349	73 (21) ^d
Schüttelfrost (PT)	350	110 (31) ^e	349	27 (8) ^e
<p>a: Ergebnisse des 1. Datenschnitts vom 17.04.2014</p> <p>b: Die dargestellten Nebenwirkungen sind aufgrund der unterschiedlich langen Behandlungsdauer in beiden Studienarmen (10 vs. 6 Monate) nur qualitativ bewertbar.</p> <p>c: Im Studienbericht gab es für Fieber eine weitere Operationalisierung unter dem Begriff Pyrexia, die die folgenden PT enthielt: Fieber, grippeähnliche Erkrankung, Körpertemperatur erhöht und Hyperthermie. Es zeigten sich dabei folgende Ergebnisse: 200 Patienten (57 %) im Kombinationsarm und 89 Patienten (26 %) im Vemurafenibarm.</p> <p>d: Darunter befanden sich im Kombinationsarm 49 Patienten (14 %) und im Vemurafenibarm 6 Patienten (2 %) mit SUE.</p> <p>e: Darunter befanden sich im Kombinationsarm 13 Patienten (4 %) und im Vemurafenibarm kein Patient mit SUE.</p> <p>N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; PT: preferred term (bevorzugter Begriff); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>				

Für die Bewertung von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib lag nur eine Studie mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial vor (COMBI-v). Die besonderen Anforderungen, die an die Ableitung eines Belegs für einen Zusatznutzen aus einer einzigen Studie gestellt werden, sind für die COMBI-v-Studie nicht erfüllt [11]. Somit konnten aus den Daten maximal Hinweise, z. B. auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Dies weicht teilweise von der Einschätzung des pU ab, der keine konkrete Wahrscheinlichkeit benennt (Beleg, Hinweis oder Anhaltspunkt), sondern lediglich angibt, auf Basis der Studie COMBI-v einen Zusatznutzen mit hoher Ergebnissicherheit ableiten zu können.

Mortalität

Gesamtüberleben

Die Behandlung mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib ergab eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu Vemurafenib.

Bei diesem Endpunkt lagen jedoch für beide Datenschnitte ein Beleg für eine Effektmodifikation für das Merkmal Geschlecht sowie Hinweise auf eine Effektmodifikation durch die Merkmale viszerale Metastasierung zu Studienbeginn und Stadium der Erkrankung beim Screening vor. Aufgrund fehlender Daten zur Untersuchung der möglichen Abhängigkeiten zwischen den Subgruppenmerkmalen ließen sich die Subgruppenergebnisse nicht in der

Gesamtheit interpretieren. Da für das Merkmal Geschlecht eine höhere Interaktionsstärke als für andere Merkmale vorlag (Beleg), wurden ausschließlich die Subgruppenergebnisse für dieses Merkmal betrachtet.

Daraus ergab sich für Frauen ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib. Für Männer gab es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist für diese Patientengruppe damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der einen Zusatznutzen mit hoher Ergebnissicherheit für die Gesamtpopulation ableitet.

Morbidität

Symptomskalen des EORTC (Zeit bis zur Verschlechterung)

Die Morbidität der Patienten wurde mit den Symptomskalen des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erfasst.

Für die Endpunkte Schmerzen, Schlaflosigkeit, Appetitverlust und Diarrhö zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib.

Für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt jedoch nicht mehr als geringfügig. Somit ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

Für die Endpunkte Fatigue und Dyspnoe zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen ist damit für diese Endpunkte jeweils nicht belegt.

Für den Endpunkt Obstipation zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Vemurafenib. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt jedoch nicht mehr als geringfügig. Somit ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen oder Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

Die Einschätzung für die Endpunkte aus dem Bereich Symptomatik (Zeit bis zur Verschlechterung) weicht insofern von derjenigen des pU ab, als der pU über alle Skalen hinweg einen Zusatznutzen ableitet. Zudem geht der pU insgesamt von einer hohen Ergebnissicherheit aus.

Gesundheitszustand

Für den Endpunkt Gesundheitszustand gemessen mit der visuellen Analogskala des EQ-5D lagen im Dossier keine verwertbaren Daten vor. Somit ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der ausgehend von einer hohen Ergebnis-sicherheit einen Zusatznutzen ableitet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Funktionskalen des EORTC (Zeit bis zur Verschlechterung)

Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mittels der Funktionskalen des krebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben.

Für alle 6 untersuchten Funktionskalen (globaler Gesundheitszustand, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion) zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib. Daraus ergab sich für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der zwar ebenfalls für alle Skalen einen Zusatznutzen ableitet, jedoch von einer hohen Ergebnissicherheit ausgeht.

Nebenwirkungen

In Anhang C (Tabelle 26 bis Tabelle 29) sind die in der COMBI-v-Studie am häufigsten aufgetretenen UE dargestellt (UE, SUE, Abbruch wegen UE und UE mit CTCAE-Grad ≥ 3). Wegen der unterschiedlichen Beobachtungsdauer in den beiden Studienarmen werden für die Bewertung primär die zeitadjustierten Analysen in Tabelle 15 herangezogen.

SUE

Für den Endpunkt SUE (Zeit bis zum ersten Ereignis) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE (Zeit bis zum ersten Ereignis) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Dabrafenib in Kombination mit

Trametinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein

UE mit CTCAE-Grad ≥ 3

Für den Endpunkt UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Zeit bis zum ersten Ereignis) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib.

Die Einschätzung deckt sich mit derjenigen des pU, der ausgehend von einer hohen Ergebnissicherheit einen geringeren Schaden ableitet.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Für den Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (Zeit bis zum ersten Ereignis) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib.

Dies weicht teilweise von der Einschätzung des pU ab, der zwar ebenfalls einen geringeren Schaden ableitet, jedoch von einer hohen Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt ausgeht.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Für den Endpunkt Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (Zeit bis zum ersten Ereignis) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib.

Dies weicht teilweise von der Einschätzung des pU ab, der zwar ebenfalls einen geringeren Schaden ableitet, jedoch von einer hohen Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt ausgeht.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Für den Endpunkt Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (Zeit bis zum ersten Ereignis) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt jedoch nicht mehr als geringfügig, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der bei diesem Endpunkt von einer niedrigen Ergebnissicherheit ausgeht und einen größeren Schaden der Kombinationstherapie ableitet.

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)

Für den Endpunkt gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (Zeit bis zum ersten Ereignis) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib.

Dies weicht teilweise von der Einschätzung des pU ab, der zwar ebenfalls einen geringeren Schaden ableitet, jedoch von einer hohen Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt ausgeht.

Weitere spezifische UE (Fieber und Schüttelfrost)

In der Übersicht der häufigsten UE (Tabelle 26 in Anhang C) zeigte sich für Fieber und Schüttelfrost ein potenziell bedeutsamer Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (weitere spezifische UE mit auffälligem Gruppenunterschied sind bereits in den Auswertungen der SOC bzw. im EORTC QLQ-C30 enthalten). Aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten in den beiden Behandlungsarmen und dem Fehlen von Überlebenszeitanalysen für diese Endpunkte, wurde nur eine qualitative Interpretation auf Basis der naiven Proportionen vorgenommen (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Im Kombinationsarm traten die Ereignisse Fieber und Schüttelfrost bei deutlich mehr Patienten im Vergleich zum Vemurafenibarm auf. Dieses Verhältnis zeigte sich insbesondere auch auf Ebene der SUE. Es ist unklar, inwiefern der höhere Anteil an Patienten mit diesen Ereignissen im Kombinationsarm auf die längeren Beobachtungszeiten zurückzuführen ist. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen erscheint jedoch so groß zu sein, dass er nicht vollständig durch die unterschiedlichen Beobachtungszeiten erklärt werden kann. Ein größerer Schaden von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib kann nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der diese Ereignisse nicht einzeln darstellt, sondern die SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Zeit bis zum ersten Ereignis) heranzieht, die die beiden UE Fieber und Schüttelfrost beinhaltet. Für diesen Endpunkt leitet der pU keinen höheren oder geringeren Schaden ab.

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden folgende Subgruppenmerkmale als relevant betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre / ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (Männer / Frauen)
- BRAF-Mutationsstatus (V600E / V600K)
- Stadium der Erkrankung beim Screening (IIIc, IVM1a, IVM1b / IVM1c)
- LDH-Wert zu Studienbeginn ($> \text{ULN}$ / $\leq \text{ULN}$)
- viszerale Metastasierung zu Studienbeginn (ja / nein)
- geografische Region (Westeuropa / andere)

Bis auf die für die Nutzenbewertung post hoc generierte Subgruppe zur geografischen Region waren die genannten Subgruppenmerkmale und Trennwerte in der Studie COMBI-v prädefiniert.

Der pU legt geeignete Subgruppenanalysen ausschließlich für den Endpunkt Gesamtüberleben vor (für beide Datenschnitte). Da der nach dem 1. Datenschnitt erlaubte Therapiewechsel zu einer erhöhten Unsicherheit der Subgruppenergebnisse des 2. Datenschnitts führt, waren die Ergebnisse des 1. Datenschnitts für die vorliegende Bewertung ausschlaggebend (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2).

Für eine Auswahl weiterer für die vorliegende Nutzenbewertung relevanter Endpunkte aus dem Bereich Nebenwirkungen (Abbruch wegen UE, SUE und UE mit CTCAE-Grad ≥ 3) legt der pU zwar Subgruppenauswertungen vor, diese basieren jedoch auf den naiven Proportionen. Diese sind aufgrund der möglichen Verzerrung durch die unterschiedlich langen Beobachtungszeiten in beiden Therapiearmen höchstens dafür geeignet, qualitative Aussagen zu treffen. Zudem sind diese Auswertungen auf die beiden Merkmale Alter und Geschlecht beschränkt.

Subgruppenauswertungen zu den Endpunkten der Bereiche Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität fehlen gänzlich.

Voraussetzung für den Beleg unterschiedlicher Effekte ist ein statistisch signifikanter Homogenitäts- bzw. Interaktionstest ($p < 0,05$). Aus einem p-Wert zwischen 0,05 und 0,2 resultiert ein Hinweis auf unterschiedliche Effekte. Aufgrund der beschriebenen Unsicherheit bezüglich der Subgruppenergebnisse des 2. Datenschnitts werden Hinweise auf Effektmodifikationen nur dann präsentiert, wenn sie sich bereits im 1. Datenschnitt zeigten.

Tabelle 17 zeigt die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Subgruppenmerkmale für die sich im 1. Datenschnitt mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation ergab. Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabelle 17: Subgruppen (Endpunkt Gesamtüberleben): RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib

Studie Endpunkt Merkmal Zeitpunkt Subgruppe	Dabrafenib + Trametinib		Vemurafenib		Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib	
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ^a	p-Wert
COMBI-v						
Gesamtüberleben						
Geschlecht						
1. Datenschnitt (17.04.2014)						
Männer	208	18,3 [16,0; n. e.]	180	16,8 [15,9; n. e.]	0,87 [0,62; 1,22]	0,420 ^b
Frauen	144	n. e. [n. e.; n. e.]	172	17,2 [14,3; n. e.]	0,46 [0,30; 0,71]	< 0,001 ^b
					Interaktion:	0,034 ^c
2. Datenschnitt (13.03.2015)						
Männer	208	20,7 [16,3; n. e.]	180	19,2 [15,9; 21,9]	0,82 [0,62; 1,09]	0,168 ^b
Frauen	144	n. e. [24,1; n. e.]	172	16,7 [14,3; 20,1]	0,48 [0,35; 0,67]	< 0,001 ^b
					Interaktion:	0,025 ^c
Viszerale Metastasierung zu Studienbeginn						
1. Datenschnitt (17.04.2014)						
ja	278	n. e. [18,3; n. e.]	271	15,9 [13,1; n. e.]	0,65 [0,49; 0,86]	0,003 ^b
nein	73	n. e. [16,8; n. e.]	81	n. e. [16,7; n. e.]	1,15 [0,56; 2,36]	0,703 ^b
					Interaktion:	0,150 ^c
Stadium der Erkrankung beim Screening^d						
1. Datenschnitt (17.04.2014)						
IIIc, IVM1a, IVM1b	130	n. e. [n. e.; n. e.]	143	17,2 [16,7; n. e.]	0,40 [0,22; 0,72]	0,002 ^b
IVM1c	221	17,5 [14,8; n. e.]	208	18,0 [10,7; n. e.]	0,77 [0,58; 1,04]	0,079 ^b
					Interaktion:	0,094 ^c
a: Berechnung nach der Methode von Pike [10]						
b: eigene Berechnung						
c: Berechnung mittels Wald-Chi-Quadrat-Test nach entsprechender Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch Subgruppenvariable und Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable						
d: gemäß AJCC-Klassifikation [9]						
AJCC: American Joint Committee on Cancer; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LDH; Laktatdehydrogenase; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindesten einem) Ereignis; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; ULN: oberer Normalwert; vs.: versus						

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich in beiden Datenschnitten ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht sowie Hinweise auf eine Effektmodifikation durch die Merkmale viszerale Metastasierung zu Studienbeginn und Stadium der Erkrankung beim Screening. Aufgrund fehlender Daten zur Untersuchung der möglichen Abhängigkeiten zwischen den Subgruppenmerkmalen ließen sich die Subgruppenergebnisse nicht in der Gesamtheit interpretieren. Da für das Merkmal Geschlecht eine höhere Interaktionsstärke als für andere Merkmale vorlag (Beleg), wurden ausschließlich die Subgruppenergebnisse für dieses Merkmal betrachtet.

Für Frauen zeigte sich in beiden Datenschnitten ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib. Damit ergibt sich für Frauen für den Endpunkt Gesamtüberleben in der Gesamtschau ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für Männer zeigte sich in beiden Datenschnitten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für Männer für den Endpunkt Gesamtüberleben kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist für Männer daher nicht belegt.

Die Einschätzung zu den Subgruppenergebnissen für den Endpunkt Gesamtüberleben weicht von derjenigen des pU ab, der einen Zusatznutzen für die Gesamtpopulation ableitet. Die Ergebnisse der von ihm vorgelegten Subgruppenanalysen berücksichtigt er nicht weiter, da diese seiner Meinung nach ein inkonsistentes und teilweise widersprüchliches Bild ergeben und insgesamt als nicht interpretierbar angesehen werden.

Subgruppenergebnisse zu weiteren Endpunkten

Der pU legte keine geeigneten, auf Überlebenszeitanalysen basierenden Subgruppenanalysen für weitere Endpunkte vor (siehe Abschnitt 2.7.2.2). Dies ist insbesondere im vorliegenden Fall als kritisch anzusehen, da eine relevante Effektmodifikation für den Endpunkt Gesamtüberleben durch das Merkmal Geschlecht identifiziert wurde, die eine Aussage zum Zusatznutzen getrennt für Männer und Frauen notwendig macht.

Allerdings präsentiert der pU in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3.2 [12]) ergänzend Subgruppenanalysen für die Endpunkte Abbruch wegen UE, SUE und UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 auf Basis von naiven Proportionen für die Subgruppenmerkmale Alter und Geschlecht. Diese ermöglichen aufgrund der möglichen Verzerrung durch die unterschiedlich langen Beobachtungszeiten in beiden Therapiearmen höchstens qualitative Aussagen. Für die Endpunkte Abbruch wegen UE und SUE zeigte sich trotz der deutlich längeren Beobachtungsdauer im Kombinationsarm weder für Männer noch für Frauen ein statistisch signifikanter Effekt (Daten nicht gezeigt). Aufgrund der bekannten Richtung der Verzerrung

zuungunsten der Kombinationstherapie kann somit für diese beiden Endpunkte basierend auf den vorgelegten Daten ein größerer Schaden von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib für beide Geschlechter ausgeschlossen werden.

Für den Endpunkt UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 zeigte sich für Männer ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib (RR [95 %-KI]: 0,81 [0,67; 0,97]), wohingegen das Ergebnis für Frauen nicht statistisch signifikant war (RR [95 %-KI]: 0,87 [0,74; 1,03]). Aufgrund der bekannten Richtung der Verzerrung zuungunsten der Kombinationstherapie kann daher für Männer ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib im Vergleich zu Vemurafenib abgeleitet werden. Für Frauen kann lediglich ein größerer Schaden von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib ausgeschlossen werden.

Diese Einschätzung weicht von derjenigen des pU ab, der die Subgruppenanalysen zu UE basierend auf naiven Proportionen nicht berücksichtigt, sondern lediglich ergänzend darstellt.

2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [11].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.4 präsentierte Datenlage ergibt Hinweise auf bzw. Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib im Vergleich zu Vemurafenib für Endpunkte aus den Bereichen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen. Dabei zeigte sich für das Subgruppenmerkmal Geschlecht ein Beleg für eine Effektmodifikation für den Endpunkt Gesamtüberleben.

Ausgehend von diesen Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt (siehe Tabelle 18).

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator / Subskala Subgruppe	Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib^a Mediane Zeit bis zum Ereignis [Monate] Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^b	Ableitung des Ausmaßes^c
Mortalität		
Gesamtüberleben		
Geschlecht		
Männer	1. Datenschnitt 18,3 vs. 16,8 HR: 0,87 [0,62; 1,22]; p = 0,420	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
	2. Datenschnitt 20,7 vs. 19,2 HR: 0,82 [0,62; 1,09]; p = 0,168	
Frauen	1. Datenschnitt n. e. vs. 17,2 HR: 0,46 [0,30; 0,71]; p < 0,001	Endpunktkategorie: Mortalität KI ₀ < 0,85 Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
	2. Datenschnitt n. e. vs. 16,7 HR: 0,48 [0,35; 0,67]; p < 0,001	
	Zusammenfassende Bewertung der Wahrscheinlichkeit (1. und 2. Datenschnitt): Hinweis	

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator / Subskala Subgruppe	Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib^a Mediane Zeit bis zum Ereignis [Monate] Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^b	Ableitung des Ausmaßes^c
Morbidität		
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik		
Fatigue	5,3 vs. 3,7 HR: 0,85 [0,71; 1,03]; p = 0,104	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen	15,6 vs. 9,3 HR: 0,78 [0,62; 0,99]; p = 0,039 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 < KI ₀ geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^d
Schmerzen	13,6 vs. 5,8 HR: 0,61 [0,49; 0,76]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI ₀ < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Dyspnoe	n. e. vs. n. e. HR: 0,84 [0,65; 1,08]; p = 0,179	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit	n. e. vs. 8,3 HR: 0,52 [0,40; 0,67]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI ₀ < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Appetitverlust	n. e. vs. 9,2 HR: 0,48 [0,37; 0,62]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI ₀ < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Obstipation	n. e. vs. n. e. HR: 1,41 [1,05; 1,90] HR: 0,71 [0,53; 0,95] ^e ; p = 0,023 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 < KI ₀ geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^d
Diarrhö	18,5 vs. 5,6 HR: 0,51 [0,40; 0,64]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI ₀ < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator / Subskala Subgruppe	Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib^a Mediane Zeit bis zum Ereignis [Monate] Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^b	Ableitung des Ausmaßes^c
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität		
globaler Gesundheitsstatus	11,1 vs. 5,6 HR: 0,64 [0,51; 0,79]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität KI ₀ < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
körperliche Funktion	15,2 vs. 7,4 HR: 0,66 [0,53; 0,83]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität KI ₀ < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Rollenfunktion	9,2 vs. 5,6 HR: 0,69 [0,56; 0,85]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität KI ₀ < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
emotionale Funktion	n. e. vs. 13,3 HR: 0,70 [0,54; 0,91]; p = 0,008 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,90 ≤ KI ₀ < 1,00 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
kognitive Funktion	9,4 vs. 7,4 HR: 0,77 [0,62; 0,96]; p = 0,020 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,90 ≤ KI ₀ < 1,00 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
soziale Funktion	12,3 vs. 5,6 HR: 0,59 [0,47; 0,73]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5 % Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator / Subskala Subgruppe	Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib^a Mediane Zeit bis zum Ereignis [Monate] Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^b	Ableitung des Ausmaßes^c
Nebenwirkungen		
SUE	n. e. vs. n. e. HR: 1,03 [0,80; 1,32]; p = 0,819	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UE	n. e. vs. n. e. HR: 1,01 [0,66; 1,55]; p = 0,957	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
UE mit CTCAE-Grad ≥ 3	10,1 vs. 2,7 HR: 0,65 [0,53; 0,78]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,90 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	3,6 vs. 0,3 HR: 0,29 [0,24; 0,35]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ^f KI _o < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	10,0 vs. 1,0 HR: 0,48 [0,40; 0,59]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ^f KI _o < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen der Atemwege des Brustraums und Mediastinums	n. e. vs. n. e. HR: 1,36 [1,04; 1,78] HR: 0,74 [0,56; 0,96] ^e ; p = 0,023 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ^f 0,90 < KI _o Höherer / geringerer Schaden nicht belegt ^d
gutartige, bösartige und unspezifische Neu- bildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	n. e. vs. n. e. HR: 0,17 [0,12; 0,24]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ^f KI _o < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib (Fortsetzung)

a: Laut Fachinformation ist die kombinierte Gabe von Dabrafenib und Trametinib für Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation zugelassen – ohne Einschränkung einer Vorbehandlung [3]. Die Studienpopulation der eingeschlossenen Studie zur Bewertung des Zusatznutzens (ausschließlich nicht vorbehandelte Patienten) deckt somit das Anwendungsgebiet nicht vollständig ab. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patienten übertragen werden können, die bereits eine Therapie des fortgeschrittenen Melanoms erhalten haben.

b: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen

c: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o).

d: Ein geringer Nutzen / Zusatznutzen bzw. höherer / geringerer Schaden ist nicht belegt, da die Effektgröße nur geringfügig ist.

e: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens

f: Der überwiegende Anteil der UE in der Auswertung war nicht schwer / nicht schwerwiegend.

BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf);
 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group;
 EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; FACT-M: Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma; HR: Hazard Ratio;
 KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Fragebogen zur Lebensqualität; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: Visual Analogue Scale; vs.: versus

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 19 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 19: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Dabrafenib + Trametinib im Vergleich zu Vemurafenib^a

Positive Effekte	Negative Effekte
Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtüberleben <ul style="list-style-type: none"> ▫ Geschlecht (Männer); geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ▫ Geschlecht (Frauen): Hinweis auf einen Zusatznutzen; Ausmaß: erheblich 	
Morbidity - nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome <ul style="list-style-type: none"> ▪ EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Schmerzen, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Diarrhö); Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen; Ausmaß: beträchtlich 	
gesundheitsbezogene Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> ▪ EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen (globaler Gesundheitszustand, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion); Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen; Ausmaß: beträchtlich 	
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ UE mit CTCAE-Grad ≥ 3; Hinweis auf einen geringeren Schaden, Ausmaß beträchtlich nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes; Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden, Ausmaß beträchtlich ▪ Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen; Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden, Ausmaß beträchtlich ▪ gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen); Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden, Ausmaß beträchtlich 	
<p>a: Laut Fachinformation ist die kombinierte Gabe von Dabrafenib und Trametinib für Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation zugelassen – ohne Einschränkung einer Vorbehandlung [3]. Die Studienpopulation der eingeschlossenen Studie zur Bewertung des Zusatznutzens (ausschließlich nicht vorbehandelte Patienten) deckt somit das Anwendungsgebiet nicht vollständig ab. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patienten übertragen werden können, die bereits eine Therapie des fortgeschrittenen Melanoms erhalten haben.</p> <p>BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Fragebogen zur Lebensqualität; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: Visual Analogue Scale:</p>	

Da sich für das Subgruppenmerkmal Geschlecht ein Beleg für eine Effektmodifikation für den Endpunkt Gesamtüberleben ergab, erfolgt die Darstellung des Zusatznutzens getrennt für Frauen und Männer.

Frauen

Für die Frauen ergibt sich ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben. Für die Endpunkte aus den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität hat der pU keine Subgruppenanalysen vorgelegt, sodass für diese unklar ist, inwiefern sich die Effekte der Frauen von denjenigen der Gesamtpopulation unterscheiden. Es ist jedoch nicht davon auszugehen, dass die deutlich positiven Effekte in der Gesamtpopulation bei alleiniger Betrachtung der Subgruppe der Frauen in negative Effekte umschlagen. Bei den Nebenwirkungen liegen lediglich Subgruppenanalysen auf Basis der naiven Proportionen für die verschiedenen Gesamtraten der UE vor. Diese lassen sich qualitativ dahin gehend interpretieren, dass nicht von einem größeren Schaden von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib bei Frauen auszugehen ist. Bei der Abwägung des Zusatznutzens für Frauen ist kritisch anzumerken, dass für einen Großteil der Endpunkte keine adäquaten Subgruppenergebnisse vorlagen. Allerdings ist auf Basis der vorliegenden Daten auch nicht davon auszugehen, dass der erhebliche Überlebensvorteil bei Frauen infrage zu stellen ist.

In der Gesamtschau ergibt sich für Frauen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib.

Männer

Für die Männer ist für den Endpunkt Gesamtüberleben weder ein Zusatznutzen noch ein geringerer Nutzen belegt. Analog zur Datensituation bei Frauen liegen für die Endpunkte aus den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität keine adäquaten Subgruppenanalysen vor, sodass unklar ist, inwiefern sich die Effekte der Männer von denjenigen der Gesamtpopulation unterscheiden. Es ist jedoch nicht davon auszugehen, dass die deutlich positiven Effekte in der Gesamtpopulation bei alleiniger Betrachtung der Subgruppe der Männer in negative Effekte umschlagen. Für die verschiedenen Gesamtraten der UE liegen lediglich Subgruppenanalysen auf Basis der naiven Proportionen vor. Hier zeigt sich für den Endpunkt UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 trotz der potenziellen Verzerrung zuungunsten des Kombinationsarms in der Subgruppe der Männer ein statistisch signifikanter Vorteil von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib, sodass hier ein Hinweis auf einen geringeren Schaden der Kombinationstherapie abgeleitet werden kann. Aufgrund der potenziellen Verzerrung durch die unterschiedlich langen Beobachtungsdauern in beiden Studienarmen ist das Ausmaß jedoch nicht quantifizierbar. Die auf den naiven Proportionen basierenden Ergebnisse zu den Gesamtraten der SUE und Abbruch wegen UE lassen sich dahin gehend interpretieren, dass nicht von einem größeren Schaden von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib im Vergleich zu Vemurafenib bei Männern auszugehen ist.

In der Gesamtschau ergibt sich für Männer mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren

Zusatznutzen von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib.

Zusammenfassung

Zusammenfassend ergibt sich für Frauen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen und für Männer mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib.

Tabelle 20 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 20: Dabrafenib in Kombination mit Trametinib - Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Intervention	Anwendungsgebiet	zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Subgruppe	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Dabrafenib + Trametinib	erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation ^b	Vemurafenib	Frauen	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
			Männer	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Laut Fachinformation ist die kombinierte Gabe von Dabrafenib und Trametinib für Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation zugelassen – ohne Einschränkung einer Vorbehandlung [3]. Die Studienpopulation der eingeschlossenen Studie zur Bewertung des Zusatznutzens (ausschließlich nicht vorbehandelte Patienten) deckt somit das Anwendungsgebiet nicht vollständig ab. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patienten übertragen werden können, die bereits eine Therapie des fortgeschrittenen Melanoms erhalten haben. BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>				

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der bei postulierter hoher Ergebnissicherheit unabhängig vom Geschlecht einen erheblichen Zusatznutzen für die Gesamtpopulation beansprucht.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

COMBI-v

GlaxoSmithKline. Dabrafenib plus trametinib vs vemurafenib alone in unresectable or metastatic BRAF V600E/K cutaneous melanoma (COMBI-v): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 04.12.2014 [Zugriff: 18.11.2015]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01597908>.

GlaxoSmithKline. Dabrafenib plus trametinib vs vemurafenib alone in unresectable or metastatic BRAF V600E/K cutaneous melanoma (COMBI-v): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 04.12.2014 [Zugriff: 18.11.2015]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01597908>.

GlaxoSmithKline. A Phase III, randomised, open-label study comparing the combination of the BRAF inhibitor dabrafenib and the MEK inhibitor trametinib to the BRAF inhibitor vemurafenib in subjects with unresectable (stage IIIc) or metastatic (stage IV) BRAF V600E/K mutation positive cutaneous melanoma: study MEK116513, clinical study report [unveröffentlicht]. 2015.

GlaxoSmithKline. A phase III, randomised, open-label study comparing the combination of the BRAF inhibitor, dabrafenib and the MEK inhibitor, trametinib to the BRAF inhibitor vemurafenib in subjects with unresectable (stage IIIc) or metastatic (stage IV) BRAF V600E/K mutation positive cutaneous melanoma [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 18.11.2015]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006088-23.

GlaxoSmithKline Research and Development. A phase III, randomised, open-label study comparing the combination of the BRAF inhibitor, dabrafenib and the MEK inhibitor, trametinib to the BRAF inhibitor vemurafenib in subjects with unresectable (stage IIIc) or metastatic (stage IV) BRAF V600E/K mutation positive cutaneous melanoma [online]. In: PharmNet.Bund Klinische Prüfungen. [Zugriff: 02.11.2015]. URL: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>.

Novartis Pharma. Additional analyses for study: a Phase III, randomised, open-label study comparing the combination of the BRAF inhibitor dabrafenib and the MEK inhibitor trametinib to the BRAF inhibitor vemurafenib in subjects with unresectable (stage IIIc) or metastatic (stage IV) BRAF V600E/K mutation positive cutaneous melanoma [unveröffentlicht]. 2015.

Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. N Engl J Med 2014; 372(1): 30-39.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU benennt Vemurafenib als zweckmäßige Vergleichstherapie für Dabrafenib in Kombination mit Trametinib bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation und schließt sich somit der Festlegung des G-BA an. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiaauswahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU ist es, den Zusatznutzen von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib zu untersuchen. Die Bewertung sollte anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Grundlage der besten verfügbaren Evidenz (RCT) erfolgen.

Der Fragestellung und den Ein- und Ausschlusskriterien des pU wird mit folgender Einschränkung gefolgt.

Endpunkte

Die Bewertung des pU erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen. Der pU nennt aus diesen Kategorien eine Reihe von Endpunkten, die aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Für einige der genannten Endpunkte ergab sich die Patientenrelevanz allerdings nicht unmittelbar. Die in den Einschlusskriterien genannten Endpunkte wurden daher auf Patientenrelevanz geprüft. Eine detaillierte Erläuterung zum Einschluss patientenrelevanter Endpunkte ist Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Nutzenbewertung zu entnehmen.

2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Verzerrungsaspekte

Die Angaben des pU zum Vorgehen bei der Bewertung von Verzerrungsaspekten befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCT. Er bezieht sich für die Analyse des Verzerrungspotenzials auf die vorgegebenen Kriterien der Bewertungsbögen zur Einschätzung der Verzerrungsaspekte. Dieser Methodik wird gefolgt.

Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte

Die Angaben des pU zur Darstellung von Studiendesign und Patientencharakteristika sowie zur Auswahl der Endpunkte für die Bewertung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

Studiendesign

Der pU gibt an, die Beschreibung des Studiendesigns gemäß den Anforderungen des CONSORT-Statements (Items 2b bis 14 inklusive Patientenflussdiagramm) vorzunehmen. Das Vorgehen des pU ist hinreichend beschrieben.

Patientencharakteristika

Der pU beschreibt die Patienten in der Studie anhand der folgenden Patientencharakteristika: Alter, Geschlecht, Hautfarbe, vorangegangene Immuntherapie, ECOG Performance-Status, BRAF-Mutationsstatus, Stadium der Erkrankung beim Screening (Stadium IVM1c oder IIIc / IVM1a / IVM1b) Metastasierungsstadium beim Screening, LDH-Wert zu Studienbeginn, viszerale Metastasierung zu Studienbeginn, Ausmaß der Metastasierung (Anzahl der Lokalisationen).

Die vom pU aufgeführten Patientencharakteristika gewährleisten eine adäquate Beschreibung der Studienpopulation. Es wurden dennoch einige Angaben ergänzt (Zeit seit Erstdiagnose, Studienabbrecher und Therapieabbrecher), während andere Patientencharakteristika nicht dargestellt wurden (z. B. vorangegangene Immuntherapie).

Endpunkte

Als patientenrelevante Endpunkte benennt der pU Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität (PFS, Tumoransprechen und den EORTC QLQ-C30 [Symptomskalen]), gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 [Funktionskalen], EQ-5D und FACT-M [melanom-spezifische Subskala]) sowie Verträglichkeit. Er beschreibt, warum diese Endpunkte aus seiner Sicht als patientenrelevant einzuschätzen sind. Die abschließende Auswahl der für die Bewertung des Zusatznutzens relevanten Endpunkte erfolgte unter Berücksichtigung von Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung und wird in Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt.

Statistische Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers.

Meta-Analysen

Da im Dossier nur 1 relevante Studie identifiziert wurde, wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Sensitivitätsanalysen

Der pU beschreibt in Modul 4 A, Abschnitt 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse auf Ebene der Einzelstudie COMBI-v. Hierzu führte der pU für den Endpunkt Gesamtüberleben eine Analyse mit einem stratifizierten Cox-Modell unter schrittweiser Selektion von Kovariablen durch. Der pU stellt die Ergebnisse jedoch nicht detailliert in Modul 4 A dar, sondern beschränkte sich auf den Hinweis, dass die vorgelegten Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben durch die Sensitivitätsanalyse bestätigt würden. Da die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalysen keine entscheidende Relevanz für die vorliegende Nutzenbewertung haben, wird dieses Vorgehen nicht weiter kommentiert.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Die Kommentierung der vom pU vorgelegten Subgruppenanalysen einschließlich der berücksichtigten potenziellen Effektmodifikatoren erfolgt in Abschnitt 2.7.2.4.3.

Das Dossier enthält in Modul 4 A, Abschnitt 4.2.5.5 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, d. h. zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppe, eingesetzt wurde. Diese wird für den Endpunkt Gesamtmortalität hinreichend genau beschrieben und begründet. Der Methodik wird gefolgt.

Subgruppenauswertungen zu den Endpunkten der Bereiche Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität fehlen.

Für eine Auswahl weiterer für die vorliegende Nutzenbewertung relevanter Endpunkte aus dem Bereich Nebenwirkungen (Abbruch wegen UE, SUE und UE mit CTCAE-Grad ≥ 3) legt der pU zwar Subgruppenauswertungen vor (für die Merkmale Alter und Geschlecht), diese basieren jedoch auf den naiven Proportionen. Der pU zieht diese nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran, da die Ergebnisse aufgrund der möglicherweise bedeutsamen Verzerrung durch die unterschiedlich langen Beobachtungszeiten in den Therapiearmen aus seiner Sicht nicht aussagekräftig sind.

Es ist richtig, dass die auf den naiven Proportionen basierenden Subgruppenanalysen aufgrund der potenziellen Verzerrung durch die unterschiedlich langen Beobachtungszeiten in beiden Therapiearmen nicht per se geeignet sind, um Aussagen zum Zusatznutzen zu treffen.

In dieser Situation können jedoch Auswertungen, die auf Überlebenszeitanalysen (Zeit bis Ereignis) basieren, auch im Fall ungleicher Beobachtungsdauern relevante Ergebnisse liefern. Der pU hätte derartige Subgruppenanalysen – wie er es für die Gesamtpopulation gemacht hat – durchführen können.

Indirekte Vergleiche

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1 Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Studienliste des pU

Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Dabei wurden keine zusätzlich relevanten Studien zu Dabrafenib in Kombination mit Trametinib identifiziert.

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.1) des Dossiers.

Der Studienpool des pU zur Bewertung des Zusatznutzens von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation enthält eine randomisierte kontrollierte Studie (COMBI-v [4,13,14]). In der Studie wurde Dabrafenib in Kombination mit Trametinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib verglichen.

Für die Studie COMBI-v wird der Einschätzung des pU zur Relevanz der Studie gefolgt.

Bei der Überprüfung der Studie ergab sich für die Gabe von Dabrafenib in der Studie eine Abweichung zu den Angaben in der Fachinformation, die die Relevanz der Studie jedoch nicht infrage stellte:

Dosisreduktionen von Dabrafenib in der Studie COMBI-v

Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Dosierung von Dabrafenib 150 mg (2 Kapseln á 75 mg) 2-mal täglich [3]. Beim Auftreten von Nebenwirkungen sind in der Kombinationstherapie 3 Dosisreduktionen auf 100 mg, 75 mg bzw. 50 mg (jeweils 2-mal täglich) erlaubt.

In der Studie waren beim Auftreten von Nebenwirkungen lediglich 2 Dosisanpassungen möglich (auf 100 mg bzw. 75 mg jeweils 2-mal täglich). Eine weitere Dosisreduktion unter 75 mg war explizit nicht erlaubt [5]. Eine Überprüfung der in der Studie durchgeführten Dosisreduktionen zeigte jedoch, dass nur für einen geringen Anteil von Patienten im Kombinationsarm 2 oder mehr Dosisreduktionen von Dabrafenib notwendig waren (ca. 18 % [4]). Unter der Annahme, dass darüber hinaus für einen Teil dieser Patienten die durchgeführten 2 Dosisreduktionen ausreichend waren, ist nicht davon auszugehen, dass die Begrenzung der Dosisreduktionen auf 2 Anpassungen die Studienergebnisse wesentlich beeinflusst hat. Die in der Studie COMBI-v erlaubten Dosisreduktionen im Vemurafenibarm und die von Trametinib in der Kombinationstherapie entsprachen den jeweiligen Fachinformationen [6,7].

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

2.7.2.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.1) des Dossiers.

Studiendesign

Die Angaben des pU zum Design der Studie COMBI-v sind weitgehend ausreichend. Zur besseren Nachvollziehbarkeit wurden einzelne Angaben zum Studiendesign, der Intervention und der Nachbeobachtungsdauer – sofern vorliegend – mit Angaben aus dem Studienbericht ergänzt.

Weitere Angaben zum Studiendesign, den Nachbeobachtungszeiten und Auswertzeitpunkten sind Abschnitt 2.3.2 der vorliegenden Nutzenbewertung zu entnehmen.

Population

In die Studie COMBI-v wurden erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation eingeschlossen, die noch keine vorangegangene systemische Krebstherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms (Stadium IIIc oder Stadium IV) erhalten hatten. Eine vorherige adjuvante (auch systemische) Therapie war erlaubt [4,5].

Dabrafenib in Kombination mit Trametinib hat allerdings eine breitere Zulassung und ist zugelassen für erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation unabhängig davon, ob sie bereits eine systemische Krebstherapie zur Behandlung der Erkrankung erhalten haben [3,6]. Die Studienpopulation (ausschließlich nicht vorbehandelte Patienten) deckt somit das Anwendungsgebiet nicht vollständig ab. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patienten übertragen werden können, die bereits eine Therapie des fortgeschrittenen Melanoms erhalten haben.

Insgesamt stellt dies die Eignung der Studie COMBI-v für die Ableitung eines Zusatznutzens von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib im Vergleich mit Vemurafenib nicht infrage. Es bleibt jedoch unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patienten übertragen werden können, die bereits eine Therapie des fortgeschrittenen Melanoms erhalten haben.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Aus Sicht des pU sind die Ergebnisse der Studie COMBI-v auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Er begründet dies damit, dass überwiegend Patienten kaukasischer / europäischer Abstammung eingeschlossen wurden und dass davon auszugehen sei, dass die medizinischen Versorgungsstandards der Länder, in denen die Mehrzahl (> 90 %) der Patienten behandelt wurden (Europa, USA, Kanada, Australien, Neuseeland), mit denen in Deutschland vergleichbar sind.

Die Angaben des pU sind nachvollziehbar. Insgesamt gibt es keine Hinweise darauf, dass die Studienergebnisse nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Inwieweit die Ergebnisse für unvorbehandelte Patienten (keine vorangegangene systemische Krebstherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms) auf Patienten mit Vorbehandlung übertragbar sind, lässt der pU unerwähnt.

2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3.1, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformation zu der eingeschlossenen Studie, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingeht, befindet sich in Modul 4 A (Anhang 4-E).

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial der Studie COMBI-v als niedrig. Der Einschätzung des pU eines niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene wurde gefolgt. Die fehlende Verblindung wurde bei der Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene berücksichtigt.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Das Verzerrungspotenzial für einzelne Endpunkte wird im Folgenden nur für die in Abschnitt 2.6.1.2.4.3 als für die Nutzenbewertung relevant angesehenen Endpunkte diskutiert.

Gesamtüberleben

Der pU legt für den primären Endpunkt Gesamtüberleben Ergebnisse von 2 Datenschnitten vor. Eine a priori geplante Interimsanalyse (1. Datenschnitt) führte zu einer vorzeitigen Beendigung der Studie aufgrund außerordentlicher Wirksamkeit und stellt die finale confirmatorische Auswertung dar (der Endpunkt Gesamtüberleben wurde allerdings noch nachbeobachtet). Nach dem 1. Datenschnitt wechselten etwa 8 % der in den Vemurafenibarm randomisierten Patienten vom Kontroll- in den Interventionsarm. Der pU bewertete das Verzerrungspotenzial für beide Datenschnitte als hoch. Dieser Einschätzung wird für den 2. Datenschnitt aufgrund des Behandlungswechsels von der Kontroll- in die Interventionsgruppe gefolgt.

Laut Angaben des pU war der Anteil der Patienten, die aufgrund einer Progression die Studientherapie beendet hatten und eine andere Behandlung des Melanoms erhielten, im Kontrollarm höher als im Interventionsarm (43 % vs. 20 % beim 1. Datenschnitt bzw. 51 % vs. 34 % beim 2. Datenschnitt). Dabei erhielten 22 % (1. Datenschnitt) bzw. 29 % (2. Datenschnitt) der Patienten unter Vemurafenib aber nur 12 % bzw. 21 % der Patienten unter der Kombinationstherapie nach der Krankheitsprogression Ipilimumab, dessen Effekt auf die Verlängerung des Gesamtüberlebens bei Patienten mit metastasiertem Melanom in randomisierten kontrollierten Studien gezeigt wurde. Hieraus leitete der pU ein hohes Verzerrungspotenzial ab. Dieser Begründung des pU wurde nicht gefolgt, da die Folgetherapien als Teil einer Therapiestrategie für die Behandlung der Patienten zu sehen sind. Es wurde daher beim 1. Datenschnitt von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

Der pU argumentiert weiterhin, dass sich eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse sowohl durch den vermehrten Einsatz überlebensverlängernder Folgetherapien im Kontrollarm als auch durch einen Therapiewechsel von Patienten aus dem Kontroll- in den Interventionsarm

jedoch zuungunsten der Kombinationstherapie auswirken und somit eher in einer Unterschätzung des Überlebensvorteils durch die neue Therapie resultieren. Aus Sicht des pU sollte aus diesen Gründen für beide Datenschnitte trotz der potenziellen Verzerrung keine Herabstufung der Ergebnissicherheit für den Endpunkt Gesamtüberleben erfolgen. Dieser Einschätzung wird in der vorliegenden Situation (Nachweis eines Überlebensvorteils durch die Kombinationstherapie) bezüglich der potenziellen Verzerrung durch den Therapiewechsel gefolgt. Aus dem unterschiedlichen Anteil der Patienten mit Folgetherapie wird aus den oben beschriebenen Gründen kein erhöhtes Verzerrungspotenzial abgeleitet.

Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Endpunkte aus dem Bereich der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität stuft der pU aufgrund des offenen Studiendesigns und der erheblich längeren Beobachtungsdauer im Kombinationsarm jeweils als hoch verzerrt ein. Allerdings führt dies seiner Ansicht nach nicht zu einer Herabstufung der Ergebnissicherheit, da die beobachteten Effekte sowohl in Richtung als auch Größe mit den Effekten objektiv erfasster Endpunkte (z. B. PFS, UE) korrelieren. Der Einschätzung des pU wird hinsichtlich des hohen Verzerrungspotenzials gefolgt. Allerdings wird aufgrund des offenen Studiendesigns und der stark unterschiedlichen Beobachtungsdauer bei potenziell informativer Zensierung von einer eingeschränkten Ergebnissicherheit ausgegangen. Die vom pU beschriebene Korrelation mit weiteren Endpunkten hat keinen Einfluss auf die Bewertung der Ergebnissicherheit. Die Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) werden insgesamt als nicht verwertbar angesehen, da sie mit zu großer Unsicherheit behaftet sind (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Eine Bewertung des Verzerrungspotenzials entfällt daher.

Nebenwirkungen

Der pU stuft das Verzerrungspotenzial der Endpunkte zu den Nebenwirkungen aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungsdauer in den Behandlungsarmen ebenfalls als hoch ein, allerdings führt das seiner Meinung nach nicht grundsätzlich zu einer Herabstufung der Ergebnissicherheit. Für diejenigen Endpunkte aus dem Bereich der Nebenwirkungen, für die sich trotz der längeren Beobachtungszeit im Kombinationsarm bereits auf Basis der naiven Proportionen ein Vorteil zugunsten der Kombinationstherapie zeigt, geht der pU weiterhin von einer hohen Ergebnissicherheit aus. Der Einschätzung eines hohen Verzerrungspotenzials wurde aufgrund des offenen Studiendesigns und der unterschiedlich langen Beobachtungsdauer gefolgt. Aufgrund des offenen Studiendesigns wird allerdings bei Endpunkten mit subjektiver Komponente trotz der bekannten Richtung der Verzerrung von einer eingeschränkten Ergebnissicherheit ausgegangen. Dies betrifft alle in der vorliegenden Nutzenbewertung betrachteten Endpunkte aus dem Bereich Nebenwirkungen mit Ausnahme der SUE und der schweren UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 .

Verzerrungspotenzial der Subgruppenanalysen

Der pU legt für den Endpunkt Gesamtüberleben Subgruppenanalysen für beide Datenschnitte vor. Wie weiter oben ausgeführt, ist für die Auswertungen zum 2. Datenschnitt aufgrund eines

gerichteten Therapiewechsels von der Kontroll- in die Interventionsgruppe von einem erhöhten Verzerrungspotenzial auszugehen. Bei den Subgruppenanalysen ergibt sich dadurch zudem eine erhöhte Unsicherheit durch einen potenziell unterschiedlichen Anteil von Therapiewechseln sowie durch potenziell unterschiedlich ausgeprägte Effekte eines Therapiewechsels in den Subgruppen. Zur Auswertung von Effektmodifikatoren waren daher die Ergebnisse des 1. Datenschnitts ausschlaggebend.

2.7.2.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

Berücksichtigte Endpunkte

Wie in Abschnitt 2.7.2.1 und 2.7.2.2 bereits beschrieben, wurden alle vom pU in die Bewertung eingeschlossenen Endpunkte der Studie COMBI-v bezüglich ihrer Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität überprüft. Die Ergebnisse dieser Prüfung werden im Folgenden dargestellt. Dabei wird jeweils beschrieben, ob ein Endpunkt in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen wurde oder nicht.

Mortalität

- Gesamtüberleben: eingeschlossen

Der Endpunkt Gesamtüberleben ist patientenrelevant. In der Studie COMBI-v war dieser definiert als Zeitraum zwischen Randomisierung und Tod aufgrund jeglicher Ursache.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegen 2 Datenschnitte vor. Basierend auf den Daten des a priori geplanten 1. Datenschnitts (17.04.2014) wurde die Studie aufgrund außerordentlicher Wirksamkeit am 14.07.2014 beendet. In der Nachbeobachtungsphase wurden ausschließlich Daten zum Gesamtüberleben und zu Folgetherapien erhoben und ausgewertet. Nach der vorzeitigen Beendigung der Studie wurde den Patienten im Vemurafenibarm gemäß Studienprotokoll (Amendment 5 vom 07.08.2014) ein Therapiewechsel in den Kombinationsarm erlaubt. Der 2. Datenschnitt erfolgte am 13.03.2015 – insbesondere auf Nachfrage der europäischen Zulassungsbehörde, die die Ergebnisse des 1. Datenschnitts als noch nicht final betrachtete [8]. Für den 1. Datenschnitt ist von einem niedrigen Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben auszugehen. Zu diesem Zeitpunkt wurden noch 67 % der Patienten im Kombinationsarm und 57 % der Patienten im Vemurafenibarm hinsichtlich des Gesamtüberlebens nachbeobachtet. Eine Schätzung des medianen Überlebens im Kombinationsarm war aufgrund zu weniger Ereignisse noch nicht möglich. Der 2. Datenschnitt liefert Ergebnisse über einen längeren Zeitraum, allerdings sind die Ergebnisse des 2. Datenschnitts aufgrund von Behandlungswechslern vom Vemurafenibarm in den Kombinationsarm potenziell hoch verzerrt. Das hohe Verzerrungspotenzial führte jedoch in der vorliegenden Situation (Nachweis eines Überlebensvorteils durch die Kombinationstherapie) aufgrund der bekannten Richtung der Verzerrung nicht zu einer Herabstufung der Ergebnissicherheit (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2).

Für die Ableitung des Zusatznutzens wurden – analog zum Vorgehen des pU – die Ergebnisse des 1. und des 2. Datenschnitts in der Gesamtschau betrachtet.

Morbidität

- Progressionsfreies Überleben (PFS): nicht eingeschlossen

Der pU selbst sieht das PFS als direkt patientenrelevant an. Er begründet dies insbesondere damit, dass die Verzögerung der Progression und damit eine Verlängerung der krankheitsfreien Zeit ein zentrales Therapieziel ist, das für den Patienten unmittelbar relevant ist [15-19]. Zudem ginge ein Fortschreiten der Erkrankung mit einer Zunahme von krankheitsbedingten Symptomen, einem Verlust an Lebensqualität und psychischen Belastungen einher [20-25].

Es ist nachvollziehbar, dass eine Verzögerung des Fortschreitens der Erkrankung und die damit verbundene Behandlung für Patienten relevant sind. Diese Feststellung begründet jedoch nicht, dass ein Parameter, der zur Messung einer Progression und zur Therapiesteuerung eingesetzt wird, per se geeignet ist, einen patientenrelevanten Therapieeffekt eines Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu beschreiben.

In der Studie COMBI-v wurde das PFS als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Progression oder zum Tod ungeachtet der zugrunde liegenden Todesursache definiert. Das Auftreten einer Krankheitsprogression wurde dabei mittels bildgebender Verfahren auf Basis der RECIST-Kriterien (Version 1.1) bestimmt [26]. Der Endpunkt wurde daher nicht über eine vom Patienten direkt wahrnehmbare Symptomatik erfasst. Um anhand der Ergebnisse zum PFS konkrete Aussagen zu den vom pU genannten, mit dem Fortschreiten der Erkrankung einhergehenden Endpunkten zu treffen (Symptome, Lebensqualität, psychische Belastungen), müsste vorausgesetzt sein, dass das PFS ein validierter Surrogatparameter für diese Endpunkte ist. Entsprechende Nachweise werden in den vom pU zitierten Veröffentlichungen nicht erbracht und auch nicht vom pU selbst vorgelegt. Darüber hinaus sind diese Endpunkte selbst direkt messbar und wurden in der Studie COMBI-v auch erhoben.

Zudem verweist der pU darauf, dass das PFS in einer Vielzahl onkologischer Indikationen standardmäßig erhoben wird und dieses Vorgehen auch von der European Medicines Agency (EMA) vorgesehen ist [27]. Es ist richtig, dass die EMA in ihrem Leitfaden in Erwägung zieht, dass der Endpunkt PFS einen Nutzen für Patientinnen und Patienten haben kann. Allerdings diskutiert die EMA die Möglichkeit, das PFS als primären Endpunkt in einer Studie zu erheben, stets im Zusammenhang mit den Anforderungen an die Zulassung (Nachweis klinischer Wirksamkeit und Unbedenklichkeit). Dies bedingt nicht zwangsläufig, dass dieser Parameter zur Beschreibung eines patientenrelevanten Therapieeffekts eines Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen werden kann. Die EMA betont außerdem, dass das Gesamtüberleben klinisch insgesamt der überzeugendere Endpunkt ist [27].

Der pU führt zwar für das PFS ergänzend Sensitivitätsanalysen durch, in denen zusätzlich beispielsweise Patienten berücksichtigt wurden, bei denen der Arzt einen symptomatischen Progress festgestellt hat. Allerdings sind auch diese Analysen für die vorliegende Bewertung nicht relevant, da sie nicht ausschließlich auf den Patienten mit symptomatischem Progress beruhen, sondern alle Patienten mit Progress einschließen – also auch diejenigen, bei denen der Progress allein basierend auf bildgebenden Verfahren festgestellt wurde.

Zusammenfassend wird das PFS mit der in der Studie vorliegenden Operationalisierung in der vorliegenden Nutzenbewertung daher nicht als patientenrelevanter Endpunkt herangezogen.

- Tumoransprechen: nicht eingeschlossen

Das Tumoransprechen – operationalisiert als Gesamtansprechrates bzw. als Dauer des Ansprechens – wurde in der Studie COMBI-v ebenfalls mithilfe bildgebender Verfahren auf Basis der RECIST-Kriterien (Version 1.1) bestimmt [26].

Analog zum PFS sieht der pU das Tumoransprechen als zentrales Therapieziel an, das direkt patientenrelevant ist [17,28,29]. Er begründet dies damit, dass durch eine Reduktion der Tumorlast die tumorbedingte Symptomatik verringert, der Allgemeinzustand verbessert und die Progression der Erkrankung aufgehalten werden kann [16,17,28]. Der pU legt zudem eine Publikation vor, in der der Zusammenhang zwischen dem Erreichen eines vollständigen Ansprechens und einer Verlängerung des Gesamtüberlebens untersucht wird [30].

Das Tumoransprechen wird in der vorliegenden Nutzenbewertung ausschließlich als Surrogatparameter unklarer Validität eingestuft. Die vom pU zitierte Arbeit von Bedikian [30] ist nicht geeignet, die Validität des Tumoransprechens als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt nachzuweisen, da in der Arbeit lediglich eine Korrelation zwischen Ansprechrates und Gesamtüberleben auf Patientenebene beschrieben wird und nicht auf Ebene der Behandlungseffekte [31]. Die Auswertung des Endpunkts geht nicht in die vorliegende Bewertung ein.

- EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen): eingeschlossen

Der krebsspezifische Fragebogen EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) wurde für die Darstellung der Symptomatik der Erkrankung herangezogen. Der EORTC QLQ-C30 ist validiert [32].

Der EORTC QLQ-C30 besteht aus einer Skala zum globalen Gesundheitsstatus und zur Lebensqualität, 5 Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion) sowie Symptomskalen beziehungsweise Symptomen, die mit einzelnen Items erhoben werden (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten). Die einzelnen Items werden auf einer Skala von 1 bis 4 (bzw. 1 bis 7 für die Fragen zum globalen Gesundheitsstatus) bewertet, die zur Auswertung in eine Skala von 0 bis 100 transformiert wird. Höhere Werte auf einer Skala bedeuten bei den Lebensqualitätsskalen

eine höhere Lebensqualität, bei den Funktionsskalen eine bessere Funktion und bei den Symptomskalen eine Verschlechterung der Symptome [33]. Die einzelnen Komponenten des Fragebogens werden separat ausgewertet. Dieser Fragebogen erhebt damit sowohl die gesundheitsbezogene Lebensqualität als auch generelle Symptome von Krebspatienten. Der pU ordnet die Symptomskalen des Instruments der Morbidität zu, die Funktionsskalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Der pU operationalisiert die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 als Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik und berücksichtigt damit die unterschiedlich langen Beobachtungszeiten in beiden Studienarmen adäquat. Die Zeit war definiert als die Zeit von Beginn der Behandlung bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert. Es handelt sich dabei um ein etabliertes Responsekriterium [34]. Der Operationalisierung wird gefolgt.

- Gesundheitszustand
 - EQ-5D VAS: eingeschlossen, aber keine verwertbaren Daten vorhanden

Abweichend vom pU wurde der Gesundheitszustand EQ-5D VAS der Morbidität und nicht der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet.

Die Erhebung des Gesundheitszustands über den EQ-5D VAS erfolgt anhand einer VAS von 0 bis 100, auf welcher der Patient die Frage hinsichtlich seines Gesundheitszustands zum Zeitpunkt der Messung beantwortet. Dabei stehen 0 für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand [35].

Der pU operationalisiert die EQ-5D VAS als Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung und berücksichtigt damit die unterschiedlich langen Beobachtungszeiten in beiden Studienarmen. Die Zeit war definiert als die Zeit von Beginn der Behandlung bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung des Scores um mindestens 7 Punkte gegenüber dem Ausgangswert. Der vom pU gewählte Schwellenwert von 7 Punkten entspricht der Untergrenze der in der Literatur beschriebenen Spanne von 7 bis 10 Punkten [36]. Die Wahl der unteren Grenze einer vorgegebenen Spanne ist nicht adäquat und sollte zumindest durch eine zusätzliche Sensitivitätsanalyse basierend auf dem oberen Grenzwert (10 Punkte) ergänzt werden, um die Robustheit der Ergebnisse zu bestätigen. Die Sensitivitätsanalyse ist insbesondere auch notwendig, weil die Festlegung des Responsekriteriums nicht im Protokoll der Studie präspezifiziert war, sondern post hoc entschieden wurde. Ohne die Absicherung des Ergebnisses durch die Sensitivitätsanalyse kann der Endpunkt nicht herangezogen werden.

In den Studienunterlagen lagen zudem Auswertungen der stetigen Daten mit einem gemischten Modell mit Messwiederholungen (mixed model for repeated measurements [MMRM]) zu Woche 48 vor. Neben der ohnehin schon niedrigen Ergebnissicherheit bedingt durch das offene Studiendesign ist die Ergebnissicherheit dieser Analysen durch die

unterschiedlichen Beobachtungszeiten bei potenziell informativer Zensierung weiter eingeschränkt. Dies führt zu hohen, differenziellen Anteilen von Patienten mit fehlenden Werten (60 % im Kombinationsarm, 75 % im Vemurafenibarm), sodass auch die Ergebnisse der MMRM-Analysen insgesamt als nicht verwertbar eingeschätzt werden.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen): eingeschlossen

Wie bereits für den Endpunkt Morbidität beschrieben, erhebt das Instrument EORTC QLQ-C30 neben generellen und krankheitsspezifischen Symptomen auch Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität: eine Skala zum globalen Gesundheitsstatus und 5 Funktionskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion).

Analog zur Auswertung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskalen wurde die vom pU vorgelegte Operationalisierung (Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte) für die vorliegende Nutzenbewertung akzeptiert.

- FACT-M: in der vorliegenden Operationalisierung nicht eingeschlossen

Der FACT-M-Fragebogen besteht aus den 4 allgemeinen gesundheitsbezogenen Subskalen (physisches, soziales, emotionales und funktionales Wohlbefinden), einer melanom-spezifischen Subskala und einer Subskala zur chirurgischen Melanombehandlung [37-39]. In der eingeschlossenen Studie COMBI-v wurde ausschließlich die melanomspezifische Subskala verwendet. Der pU begründet dies damit, dass generelle Aspekte der Lebensqualität bereits durch andere Fragebögen erfasst werden (EORTC QLQ-C30, EQ-5D) und in der Studie keine chirurgische Behandlung vorgesehen war. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Der pU begründet nicht ausreichend, inwiefern die alleinige Auswertung der melanom-spezifischen Subskala die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Melanompatienten ausreichend abbildet. Die Erhebung von Daten zu einzelnen Subskalen aus einem als Ganzes validierten Fragebogen wird generell nicht empfohlen [40]. In der vom pU vorgelegten Arbeit von Cormier wird die Validierung des kompletten FACT-M-Fragebogens (inklusive der Subskalen) beschrieben [37]. Zwar wird dabei auch die melanomspezifische Subskala als validiert angesehen, allerdings sprechen die Autoren keine klare Empfehlung für eine separate Verwendung der Subskala aus. Auch in dem zugehörigen Scoring Manual ist eine separate Betrachtung der melanomspezifischen Subskala nicht vorgesehen [41]. Insgesamt bleibt es unklar, ob eine Datenerhebung, die nicht den gesamten Fragebogen, sondern ausschließlich die Subskala verwendet, sowie die alleinige Betrachtung der melanomspezifischen Subskala angemessen sind.

Der FACT-M wird in der vorliegenden Operationalisierung in die Nutzenbewertung nicht eingeschlossen. Die Ergebnisse der melanomspezifischen Subskala (Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 4 Punkte gegenüber dem Ausgangswert) sind ergänzend in Anhang B dargestellt.

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UE (Zeit bis zum ersten Ereignis): nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UE wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UE wird lediglich ergänzend dargestellt.

- Gesamtrate SUE (Zeit bis zum ersten Ereignis): eingeschlossen
- Gesamtrate UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Zeit bis zum ersten Ereignis): eingeschlossen
- Abbruch wegen UE (Zeit bis zum ersten Ereignis): eingeschlossen
- Spezifische UE: teilweise eingeschlossen

Der pU präsentiert Ereignisse von besonderem Interesse auf Basis einzelner Systemorganklassen (SOC). Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauer in beiden Studienarmen (siehe Tabelle 8), legt der pU auch für die von ihm ausgewählten spezifischen UE Überlebenszeitanalysen (Zeit bis zum ersten Ereignis) vor. Diese Auswertung wird für die Nutzenbewertung als adäquat angesehen. Die Auswahl der SOC durch den pU erfolgte dabei anhand der Fachinformationen zu Dabrafenib, Trametinib und Vemurafenib [3,6,7], sowie anhand der abgeschlossenen Nutzenbewertungen zu Vemurafenib und Dabrafenib [42-44]. Der Auswahl wird nur teilweise gefolgt.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden patientenrelevante spezifische UE auf Basis der Häufigkeit und auffälliger Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen der Studie COMBI-v ausgewählt und eingeschlossen. Zudem konnten auch spezifische UE ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind.

Auf Basis dieser Methodik wurden folgende spezifische UE ausgewählt:

Fieber (preferred term [PT]), Schüttelfrost (PT), Erbrechen (PT), Obstipation (PT), Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC) und gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen [SOC]).

Da für die spezifischen UE lediglich auf Ebene der SOC geeignete Auswertungen (Überlebenszeitanalysen) vorlagen, konnten nur die folgenden spezifischen UE in der Bewertung adäquat berücksichtigt werden:

- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)
- Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)
- Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)
- gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen [SOC])

Für die darüber hinaus identifizierten spezifischen UE auf Ebene der PT lagen lediglich naive Raten vor, die aufgrund der unterschiedlich langen Beobachtungsdauer in beiden Studienarmen nur bedingt geeignet sind. Diese wurden wie folgt in der Nutzenbewertung berücksichtigt:

- Fieber (PT) und Schüttelfrost (PT): diese insbesondere für Dabrafenib typischen Nebenwirkungen wurden auf Basis der rohen Raten in die Nutzenbewertung eingeschlossen und qualitativ interpretiert.
- Erbrechen (PT) und Obstipation (PT): diese Nebenwirkungen aus dem Bereich Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts werden auch teilweise über die Symptomskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erfasst. Auf eine zusätzliche Betrachtung dieser UE auf Ebene der PT wurde daher verzichtet.

In Anhang A der vorliegenden Nutzenbewertung werden ergänzend alle UE dargestellt, die mit einer Häufigkeit von $\geq 10\%$ in mindestens einem der beiden Behandlungsarme auftraten, sowie alle schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit einer Häufigkeit von $\geq 2\%$ und SUE bzw. Abbrüche wegen UE mit einer Häufigkeit von $\geq 1\%$ (Tabelle 26 bis Tabelle 29).

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Der pU betrachtete in seiner Bewertung die folgenden Subgruppenmerkmale:

- Alter (< 65 Jahre / ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (Männer / Frauen)
- BRAF-Mutationsstatus (V600E / V600K)
- Stadium der Erkrankung beim Screening (IIIc, IVM1a, IVM1b / IVM1c)
- LDH-Wert zu Studienbeginn ($> \text{ULN}$ / $\leq \text{ULN}$)
- Anzahl der Lokalisationen (< 3 / ≥ 3)
- ECOG-Performance Status (0 / 1)
- viszerale Metastasierung zu Studienbeginn (ja / nein)
- vorangegangene Immuntherapie (ja / nein)
- geografische Region (Westeuropa / andere)

Von diesen Subgruppen wurden das Alter, das Geschlecht und der BRAF-Mutationsstatus berücksichtigt. Zur Abbildung der Krankheitsschwere wurden zudem die Merkmale Stadium der Erkrankung beim Screening, LDH-Wert zu Studienbeginn und viszerale Metastasierung zu Studienbeginn herangezogen. Das vom pU post hoc definierte Subgruppenmerkmal Region zur Untersuchung von Zentrums- und Ländereffekten wurde ebenfalls berücksichtigt. Der ECOG-Performance Status bildet in der vom pU gewählten Operationalisierung von 0 (normale, uneingeschränkte Aktivität, wie vor der Erkrankung) bzw. 1 (Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, gehfähig, leichte körperliche Arbeit möglich) den Schweregrad der Erkrankung nicht umfänglich ab [45]. Auf die Untersuchung dieses Subgruppenmerkmals wurde daher verzichtet.

Datenverfügbarkeit zu Subgruppen

Der pU legt adäquate Subgruppenanalysen ausschließlich für den Endpunkt Gesamtüberleben vor. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Der pU hätte für alle patientenrelevanten Endpunkte Subgruppenanalysen vorlegen müssen (siehe Abschnitt 2.7.2.2).

2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib herangezogen.

2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib herangezogen.

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Der pU gibt in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.2.3) an, keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib herangezogen zu haben. Allerdings verweist er in Modul 4 A, Abschnitt 4.3.2 auf die Ergebnisse von 2 weiteren randomisierten kontrollierten Studien und stellt diese ergänzend dar. Dabei handelt es sich um die Studien COMBI-d [46] und BR113220 [47]. In beiden Studien wurde die Wirksamkeit von Dabrafenib + Trametinib bei Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierten BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom im Vergleich zu einer Monotherapie mit Dabrafenib untersucht. Da beide Studien nicht der Fragestellung der Nutzenbewertung entsprechen, werden sie nicht weiter kommentiert.

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU hat die Studie COMBI-v der Evidenzstufe 1b zugeordnet und das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig bewertet. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Der pU stuft das Verzerrungspotenzial der für die vorliegende Nutzenbewertung betrachteten Endpunkte als hoch ein. Allerdings liegen aus Sicht des pU – mit Ausnahme einiger weniger Operationalisierungen des Endpunkts Nebenwirkungen – keine endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu einer Herabstufung der Aussagesicherheit führen. Der pU sieht daher insgesamt eine valide Beurteilung des Zusatznutzens auf Basis der erbrachten Nachweise für alle betrachteten Endpunkte mit hoher Ergebnissicherheit als möglich an.

Dem Vorgehen des pU wird nur teilweise gefolgt. Die Abweichungen von den Einschätzungen des pU zum Verzerrungspotenzial und zur Ergebnissicherheit werden in den Abschnitten 2.4.2 und 2.7.2.4.2 erläutert und begründet.

2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU leitet für Dabrafenib in Kombination mit Trametinib zur Behandlung von Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation basierend auf Daten mit hoher Ergebnissicherheit einen erheblichen Zusatznutzen ab. Er begründet dies mit der bedeutsamen Verlängerung des Gesamtüberlebens, der Verzögerung der Krankheitsprogression, der Erhöhung der Remissionsraten, der Stabilisierung der belastenden Krankheitssymptomatik, der Verminderung von unter anderem schweren Nebenwirkungen sowie dem längerfristigen Erhalt des Gesundheitszustands und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Der pU leitet den erheblichen Zusatznutzen ausschließlich basierend auf den Ergebnissen der Gesamtpopulation ab. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum Gesamtüberleben zieht der pU bei der Ableitung des Zusatznutzens nicht heran, da diese seiner Meinung nach ein „inkonsistentes und teilweise auch widersprüchliches Bild“ ergeben.

Hinsichtlich der Ergebnissicherheit wird auf Endpunktebene teilweise von der Einschätzung des pU abgewichen (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2). Die Endpunkte PFS, Tumoransprechen,

FACT-M sowie einige vom pU ausgewählte UE von besonderem Interesse wurden für die Nutzenbewertung nicht herangezogen (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Aus den Ergebnissen der Subgruppenanalysen zum Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Geschlecht.

Die Bewertung zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib ist in Abschnitt 2.5 dargestellt.

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib eingesetzt.

2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib herangezogen.

2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Eine Kommentierung der Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte findet sich in Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Bewertung.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das BRAF-V600-Mutation-positive, maligne Melanom stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation als erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation [3].

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU gibt an, dass Dabrafenib in Kombination mit Trametinib durch die Verbesserung der Ansprechrate bei gleichzeitig besserer Verträglichkeit eine Versorgungslücke schließt.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU unterteilt die GKV-Zielpopulation in folgende 3 Subgruppen:

- Subgruppe 1 – neu erkrankte Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom (Stadium III und IV)
- Subgruppe 2 – Rezidivfälle mit Fernmetastasen
- Subgruppe 3 – bereits in früheren Jahren erkrankte Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom (alle Stadien außer Stadium IV)

Für Subgruppe 1 geht der pU in 3 Schritten vor: (A) Der pU entnimmt der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) Angaben zur Inzidenz des malignen Melanoms für das Jahr 2011 [48]. (B) Auf Grundlage von Angaben des Tumorregisters München basierend auf inzidenten Fällen der Jahre 1998 bis 2012 [49] nimmt der pU 2 unterschiedliche Berechnungen der Anteile der jährlichen Neuerkrankungen in den einzelnen Tumorstadien (inklusive Substadien) vor (siehe Tabelle 21). Die eine Berechnung umfasst dabei alle möglichen Stadien (0, I, IA, IB, IIA, IIB, IIC, III, IIIA, IIIB, IIIC, IV) sowie Tumore, die als „nicht einteilbar“ und „keine Angabe“ erfasst waren. Die andere Berechnung umfasst lediglich solche Tumore, für die eine Einteilung in die Stadien IA, IB, IIA, IIB, IIC, IIIA, IIIB, IIIC und IV vorlag. Aus diesen beiden Berechnungen bildet der pU eine Spanne für Stadien IIIA, IIIB, IIIC und IV. (C) Für jedes (Sub-)Stadium weist der pU den Anteil an Fällen mit nicht resezierbarem Tumor aus (Tabelle 3-12 in Modul 3 A des Dossiers, Seite 35). Hierfür verwendet er Daten einer Krebsregisterdatenbank des US-amerikanischen *National Cancer Institute* (SEER), entnommen aus dem Dossier zu Vemurafenib aus dem Jahr 2012

[50]. Für die Ermittlung der Subgruppe 1 werden Patienten mit einem nicht resezierbaren Tumor des Stadiums III sowie alle Patienten des Stadiums IV berücksichtigt.

Tabelle 21: Diagnostizierte Fälle je Tumorstadium und berechnete Patientenanteile je Stadium

Betrachtung aller möglichen Stadien			Betrachtung der (Sub-)Stadien I bis IV		
Stadium nach UICC	Anzahl diagnostizierter Fälle	Anteil in %	Stadium nach UICC	Anzahl diagnostizierter Fälle	Anteil in %
0	1030	6,3	/	/	/
I	1203	7,3	/	/	/
IA	2052	12,5	IA	2052	41,3
IB	1189	7,3	IB	1189	23,9
IIA	521	3,2	IIA	521	10,5
IIB	374	2,3	IIB	374	7,5
IIC	107	0,7	IIC	107	2,2
III	336	2,1	/	/	/
IIIA	74	0,5	IIIA	74	1,5
IIIB	106	0,6	IIIB	106	2,1
IIIC	58	0,4	IIIC	58	1,2
IV	493	3,0	IV	493	9,9
Nicht einteilbar	6210	37,9	/	/	/
Keine Angabe	2616	16,0	/	/	/
Summe	16 369	100	Summe	4974	100
UICC: union internationale contre le cancer Quelle: Tumorregister München 2013 [49]					

Für Subgruppe 2 zieht der pU die Todesursachenstatistik des ZfKD für das Jahr 2011 heran [51]. Von den am malignen Melanom verstorbenen Patienten zieht er die Patienten des Stadiums IV ab, die innerhalb des betreffenden Jahres am malignen Melanom verstorben und gleichzeitig erst im selben Jahr erkrankt sind, um eine Doppelzählung zu vermeiden.

Für Patientengruppe 3 macht der pU keine konkreten Angaben zu den Patientenzahlen, da für die Prävalenz des malignen Melanoms keine Daten zur Verteilung der Tumorstadien, zur Häufigkeit der BRAF-Mutation oder Resezierbarkeit des Tumors vorliegen.

Die Subgruppen 1 und 2 addieren sich zu 2391 bis 4610 Patienten. Daraus ergibt sich unter Berücksichtigung des Patientenanteils mit einer BRAF-V600-Mutation (43 % [52] bis 44 % [53]) und des GKV-Anteils (86,7 %) eine GKV-Zielpopulation von 891 bis 1758 Patienten. Da Patientengruppe 3 nicht in dieser Spanne berücksichtigt wird, handelt es sich dabei um eine Untergrenze.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die Herleitung der Zielpopulation durch den pU ist insgesamt nachvollziehbar. Während er die zweite Berechnung in Subgruppe 1 plausibel darstellt, ist die erste Berechnung jedoch nicht nachvollziehbar. Beispielsweise werden Patienten des Stadiums III, welches parallel zu den Substadien IIIA, IIIB und IIIC vorhanden ist, nicht bei den Berechnungen berücksichtigt. Weiterhin erscheint die Annahme zu konservativ, dass alle Patienten mit nicht einteilbarem Stadium oder ohne Stadiumangabe entweder ein resezierbares oder nicht metastasiertes Melanom haben, und somit nicht in die Zielpopulation fallen.

Des Weiteren sind Patienten mit nicht resezierbarem Melanom in Stadium I und II ebenfalls für die Zielpopulation zu berücksichtigen, auch wenn es sich hierbei um einen eher geringen Anteil handelt.

Die Größe der Zielpopulation von 891 bis 1758 Patienten stellt aufgrund der fehlenden Quantifizierung der Subgruppe 3 eine Unterschätzung dar. Während 1758 Patienten eine plausible Größenordnung für die Untergrenze darstellen, scheint die Angabe von 891 Patienten zu konservativ zu sein.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU geht davon aus, dass sowohl Inzidenz als auch Prävalenz in den nächsten Jahren zunehmen.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zum Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

In der Nutzenbewertung identifiziert das Institut ein unterschiedliches Ausmaß des Zusatznutzens für männliche und weibliche Patienten. Ausgehend von der Verteilung von Männern und Frauen bei der Inzidenz des malignen Melanoms [48], wird bei der Bestimmung der Zielpopulation von einem Anteil von ca. 50 % Frauen und ca. 50 % Männern ausgegangen.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen.

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten von Vemurafenib und Dabrafenib geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.07.2015 wieder. Trametinib ist mit Stand vom 01.10.2015 erstmalig in der Lauer-Taxe abrufbar. Die Angaben des pU geben korrekt diesen Stand wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die Angaben des pU zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen entsprechen den Fachinformationen.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient mit 196 329 € bis 196 359 € für Dabrafenib in Kombination mit Trametinib, sowie mit 93 175 € bis 93 205 € für Vemurafenib. Diese Angaben sind plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass 1010 GKV-Patienten dauerhaft mit einer Therapie mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib behandelt werden.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Herleitung der Zielpopulation durch den pU ist insgesamt nachvollziehbar. Während 1758 Patienten eine plausible Größenordnung für die Untergrenze darstellen, scheint die Angabe von 891 Patienten zu konservativ zu sein.

Die Jahrestherapiekosten pro Patient für Vemurafenib, Dabrafenib und Trametinib sind plausibel.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Dabrafenib in Kombination mit Trametinib ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation zugelassen.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 22 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 22: Dabrafenib in Kombination mit Trametinib - Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Intervention	Anwendungsgebiet	zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Subgruppe	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Dabrafenib + Trametinib	erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation ^b	Vemurafenib	Frauen	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
			Männer	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b: Laut Fachinformation ist die kombinierte Gabe von Dabrafenib und Trametinib für Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation zugelassen – ohne Einschränkung einer Vorbehandlung [3]. Die Studienpopulation der eingeschlossenen Studie zur Bewertung des Zusatznutzens (ausschließlich nicht vorbehandelte Patienten) deckt somit das Anwendungsgebiet nicht vollständig ab. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patienten übertragen werden können, die bereits eine Therapie des fortgeschrittenen Melanoms erhalten haben.
BRAf: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf);
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 23: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	Kommentar
Dabrafenib + Trametinib	erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation	891–1758 ^a	Die Herleitung der Zielpopulation durch den pU ist insgesamt nachvollziehbar. Während 1758 Patienten eine plausible Größenordnung für die Untergrenze darstellen, scheint die Angabe von 891 Patienten zu konservativ zu sein.
	davon: Männer	ca. 50 % ^b	
	Frauen	ca. 50 % ^b	
<p>a: Angaben des pU b: Es liegen keine Angaben im Dossier vor. Die Geschlechtsverteilung basiert auf Angaben des Zentrums für Krebsregisterdaten zur Inzidenz des malignen Melanoms für das Jahr 2011 [48]. BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf); GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in € ^a	Kommentar
Dabrafenib + Trametinib	erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation	196 329–196 359	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patient sind plausibel.
Vemurafenib		93 175–93 205	
<p>a: Angaben des pU BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf); GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne weitere Anpassung präsentiert.

„Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind detailliert in der Fach- und Gebrauchsinformation sowie im Risk-Management-Plan beschrieben. Für das neue Anwendungsgebiet A sind diese großenteils mit dem bisherigen identisch in Bezug auf

- *BRAF-Mutationsstatus: Vor Beginn der Behandlung muss das Vorhandensein der BRAF-V600-Mutation durch einen validierten Test nachgewiesen werden. Dabrafenib soll nicht bei Melanomen vom BRAF-Wildtyp angewendet werden.*
- *Qualifikation des medizinischen Personals: Die Behandlung mit Dabrafenib sollte nur von einem in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.*
- *Infrastruktur: keine besonderen Anforderungen.*
- *Dauer der Behandlung: Die Behandlung soll fortgesetzt werden, bis die Patienten keinen Nutzen mehr davon haben oder inakzeptable Toxizitäten auftreten.*

Kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen

Beide Anwendungsgebiete:

Bei Nebenwirkungen vom Grad 2 (nicht tolerierbar) bis 4 soll die Behandlung abgebrochen oder unterbrochen werden, nach Verbesserung auf Grad 0 bis 1 kann ggf. eine Wiederaufnahme mit Dosisreduktion erfolgen. Vorsicht ist geboten mit schweren Nieren- und mäßigen bis schweren Leberfunktionsstörungen, Patienten nicht-kaukasischer Abstammung sowie bei Kindern und Jugendlichen, da keine klinischen Daten vorliegen. Bei Patienten > 65 Jahre können häufigere Dosisanpassungen erforderlich sein.

Überwachungsmaßnahmen sind bei Auftreten folgender Nebenwirkungen/Zustände erforderlich, ggf. mit Dosisreduktion, Unterbrechung oder Abbruch der Behandlung:

- *Neue maligne Erkrankungen (kutanes Plattenepithelkarzinom und neue primäre Melanome [Behandlung mittels dermatologischer Exzision], nicht-kutane sekundäre/rezidivierende maligne Erkrankungen [Nutzen-Risiko-Abwägung])*
- *Sehstörungen einschließlich Uveitis (keine Dosisanpassung bei Kontrolle der Augenentzündung durch wirksame Lokaltherapien; ansonsten Unterbrechung bis zum Abklingen und ggf. Wiederaufnahme in reduzierter Dosis), Iridozyklitis und/oder Iritis*
- *Pyrexie (ggf. Therapieunterbrechung, Gabe von Antipyretika oder bei nicht ausreichender Wirkung oralen Kortikosteroiden, nach Abklingen Wiederaufnahme der Therapie mit Dosisreduktion), Nierenversagen*

- *Hypophosphatämie, QT-Verlängerung (nicht bei bestimmten Elektrolythaushaltsstörungen, QT-verlängernden Arzneimitteln, Long-QT-Syndrom)*
- *Arthralgie, Pankreatitis (Serum-Amylase- und Lipase-Bestimmung)*

Indikationsgebiet A zusätzlich:

Wegen begrenzter Daten für die Kombination sollten nach Progression unter einem BRAF-Inhibitor andere Behandlungsoptionen in Betracht gezogen werden. Sicherheit und Wirksamkeit der Kombination wurden bei Patienten mit Hirnmetastasen bisher nicht untersucht.

In Kombination sind weitere Überwachungsmaßnahmen erforderlich in Bezug auf:

- *Blutungen, Bluthochdruck, Verringerung der linksventrikulären Auswurfraction (LVEF)/linksventrikuläre Dysfunktion*
- *Sehstörungen (Netzhautvenenverschluss [RVO]), Ablösung des Netzhautpigmentepithels [RPED])*
- *Hepatische Ereignisse, Rhabdomyolyse, interstitielle Lungenkrankheit (ILK)/Pneumonitis, tiefe Venenthrombose/Lungenembolie*
- *Hautausschlag*

Häufigkeit und/oder Schwere der Pyrexie und LVEF-Verringerung/linksventrikulären Dysfunktion waren unter der Kombination erhöht, jedoch die von kutanen Plattenepithelkarzinomen, neuen primären Melanomen, Hautausschlag sowie QT-Verlängerungen und, im Vergleich zur Trametinib-Monotherapie, von ILK/Pneumonitis erniedrigt.

Bei behandlungsbedingten Toxizitäten sollte die Dosis beider Arzneimittel reduziert bzw. beide Behandlungen unterbrochen oder abgebrochen werden; keine Dosisanpassung von Dabrafenib ist erforderlich bei Verringerung der LVEF, RVO, RPED und ILK/Pneumonitis bzw. von Trametinib bei Uveitis, nicht-kutanen malignen Erkrankungen, QT-Verlängerungen und Pyrexie.

Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln

Beide Anwendungsgebiete:

Dabrafenib sollte mindestens 1 Stunde vor oder frühestens 2 Stunden nach einer Mahlzeit eingenommen werden.

Starke CYP2C8- und CYP3A4-Inhibitoren oder Induktoren können die Dabrafenib-Konzentration erhöhen bzw. erniedrigen. Wenn möglich sollten alternative Arzneimittel verwendet werden. Wegen der Verringerung der Bioverfügbarkeit sollten den pH des Magens erhöhende Mittel vermieden werden.

Dabrafenib kann CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, Glucuronid-konjugierende Enzyme sowie bestimmte Transportproteine induzieren. Dies kann zum Verlust oder zu einer verringerten Wirkung betroffener Arzneimitteln führen, wie Analgetika, Antibiotika, antineoplastische Arzneimittel, Antikoagulanzen, Antiepileptika, Antipsychotika, Kalziumkanalblocker, Herzglykoside, Kortikosteroide, Mittel gegen HIV, hormonelle Kontrazeptiva, Hypnotika, Immunsuppressiva oder bestimmte Statine. Das Risiko einer Leberschädigung ist bei gleichzeitiger Gabe von Paracetamol vermutlich höher. Bei gleichzeitiger Gabe mit Warfarin oder Digoxin sind zusätzliche Kontrollen in Betracht zu ziehen.

Indikationsgebiet A zusätzlich:

Die gemeinsame wiederholte Gabe von Trametinib täglich mit Dabrafenib führte zu keinen klinisch bedeutsamen Änderungen.

Weitere Anforderungen

Beide Anwendungsgebiete:

Dabrafenib kann die männliche und weibliche Fertilität beeinträchtigen. Männliche Patienten sind über das Risiko einer irreversibel verminderten Spermio-genese zu informieren. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und für eine bestimmte Zeit nach Therapieende eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Wegen geringerer Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva sollte eine andere Verhütungsmethode angewendet werden.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität einschl. teratogener Wirkungen gezeigt. Dabrafenib darf während der Schwangerschaft außer nach positiver Nutzen-Risiko-Abwägung nicht angewendet werden. Bei Schwangerschaftseintritt ist die Patientin über das potenzielle Risiko für den Fötus zu informieren.

Es ist unbekannt, ob Dabrafenib in die Muttermilch übergeht. Entweder muss das Stillen unterbrochen oder die Behandlung mit Dabrafenib abgebrochen werden.

Indikationsgebiet A zusätzlich:

Siehe Fachinformation Trametinib“

5 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 16.04.2015 [Zugriff: 29.04.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf.
3. Novartis Pharma. Tafinlar 50 mg Hartkapseln, Tafinlar 75 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. 08.2015 [Zugriff: 26.10.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. GlaxoSmithKline. A Phase III, randomised, open-label study comparing the combination of the BRAF inhibitor dabrafenib and the MEK inhibitor trametinib to the BRAF inhibitor vemurafenib in subjects with unresectable (stage IIIc) or metastatic (stage IV) BRAF V600E/K mutation positive cutaneous melanoma: study MEK116513, clinical study report [unveröffentlicht]. 2015.
5. GlaxoSmithKline. A Phase III, randomised, open-label study comparing the combination of the BRAF inhibitor dabrafenib and the MEK inhibitor trametinib to the BRAF inhibitor vemurafenib in subjects with unresectable (stage IIIc) or metastatic (stage IV) BRAF V600E/K mutation positive cutaneous melanoma: study MEK116513, protocol amendment 05 [unveröffentlicht]. 2014.
6. Novartis Pharma. Mekinist Filmtabletten: Fachinformation [online]. 08.2015 [Zugriff: 26.10.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
7. Roche. Zelboraf 240 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 04.2015 [Zugriff: 26.10.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
8. European Medicines Agency. CHMP rapporteurs extension of indication variation joint assessment report: procedure no. EMEA/H/C/WS0736 [unveröffentlicht]. 2015.
9. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009; 27(36): 6199-6206.
10. Berry G, Kitchin RM, Mock PA. A comparison of two simple hazard ratio estimators based on the logrank test. *Stat Med* 1991; 10(5): 749-755.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.2. Köln: IQWiG; 2015. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.

12. Novartis Pharma. Trametinib (Mekinist): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 A; Kombinationstherapie mit Dabrafenib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/197/#tab/dossier>].

13. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. N Engl J Med 2014; 372(1): 30-39.

14. GlaxoSmithKline. Dabrafenib plus trametinib vs vemurafenib alone in unresectable or metastatic BRAF V600E/K cutaneous melanoma (COMBI-v): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 04.12.2014 [Zugriff: 18.11.2015]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01597908>.

15. Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie. Kommentar zum IQWiG-Bericht A10-05 "Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie" [online]. 28.04.2011 [Zugriff: 17.11.2015]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/stell_iqwig_28april2011.pdf.

16. Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie. Stellungnahme Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie [online]. In: Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel -Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Dabrafenib. 28.05.2014 [Zugriff: 16.11.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2827/2014-04-03_AM-RL-XII_Dabrafenib_2013-10-01-D-076_ZD.pdf.

17. Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie. Stellungnahme zur Nutzenbewertung des IQWiG gemäß § 35a SGB V: Vemurafenib [online]. 04.07.2012 [Zugriff: 01.12.2015]. URL: https://hautkrebs.files.wordpress.com/2012/07/stellungnahme_ado_iqwig_vemurafenib_final.pdf.

18. Verband forschender Arzneimittelhersteller. vfa-Position zu Endpunkten bei onkologischen Therapien [online]. 12.09.2012 [Zugriff: 04.12.2015]. URL: <http://www.vfa.de/de/wirtschaft-politik/positionen/pos-endpunkte-bei-onkologischen-therapien.html>.

19. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie. DGHO antwortet auf Offenen Brief des IQWiG [online]. 25.03.2013 [Zugriff: 01.12.2015]. URL: http://www.dgho.de/informationen/nachrichten/130325_Antwort-Vorstand-DGHO-an-IQWiG-wg-Offenen-Brief.pdf.

20. Brandberg Y, Bolund C, Sigurdardottir V, Sjödn PO, Sullivan M. Anxiety and depressive symptoms at different stages of malignant melanoma. Psychooncology 1992; 1(2): 71-78.

21. Sigurdardottir V, Bolund C, Brandberg Y, Sullivan M. The impact of generalized malignant melanoma on quality of life evaluated by the EORTC questionnaire technique. *Qual Life Res* 1993; 2(3): 193-203.
22. Kasparian NA, McLoone JK, Butow PN. Psychological responses and coping strategies among patients with malignant melanoma: a systematic review of the literature. *Arch Dermatol* 2009; 145(12): 1415-1427.
23. Steinbach J, Vordermark D, Gutzmer R. ZNS-Metastasen: eine interdisziplinäre Herausforderung. *Oncology Research and Treatment* 2013; 36(Suppl 4): 2-6.
24. Siu TL, Huang S. Cerebral metastases from malignant melanoma: current treatment strategies, advances in novel therapeutics and future directions. *Cancers (Basel)* 2010; 2(2): 364-375.
25. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe. Malignes Melanom: S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“; Version 1.1; Langversion [online]. 02.2013 [Zugriff: 01.12.2015]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-0241_S3_Melanom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2013-02.pdf.
26. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45(2): 228-247.
27. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man [online]. 13.12.2012 [Zugriff: 16.11.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf.
28. Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Spatz A et al. Diagnosis and treatment of melanoma: European consensus-based interdisciplinary guideline; update 2012. *Eur J Cancer* 2012; 48(15): 2375-2390.
29. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *Oncologist* 2008; 13(Suppl 2): 19-21.
30. Bedikian AY, Johnson MM, Warneke CL, Papadopoulos NE, Kim KB, Hwu WJ et al. Does complete response to systemic therapy in patients with stage IV melanoma translate into long-term survival? *Melanoma Res* 2011; 21(1): 84-90.
31. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie: Rapid Report; Auftrag A10-05; Version 1.1 [online]. 21.11.2011 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 80). URL: https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf.

32. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85(5): 365-376.
33. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. EORTC QLQ-C30 scoring manual. Brüssel: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 2001. URL: <http://www.eortc.be/qol/files/SCmanualQLQ-C30.pdf>.
34. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol* 1998; 16(1): 139-144.
35. Rabin R, De Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med* 2001; 33(5): 337-343.
36. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes* 2007; 5: 70.
37. Cormier JN, Ross MI, Gershenwald JE, Lee JE, Mansfield PF, Camacho LH et al. Prospective assessment of the reliability, validity, and sensitivity to change of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma questionnaire. *Cancer* 2008; 112(10): 2249-2257.
38. Askew RL, Xing Y, Palmer JL, Cella D, Moye LA, Cormier JN. Evaluating minimal important differences for the FACT-Melanoma quality of life questionnaire. *Value Health* 2009; 12(8): 1144-1150.
39. Cormier JN, Davidson L, Xing Y, Webster K, Cella D. Measuring quality of life in patients with melanoma: development of the FACT-melanoma subscale. *J Support Oncol* 2005; 3(2): 139-145.
40. Food and Drug Administration. Guidance for industry: patient-reported outcome measures; use in medical product development to support labeling claims [online]. 12.2009 [Zugriff: 14.12.2015]. URL: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM193282.pdf>.
41. FACIT.org. FACT-M scoring guidelines (version 4) [online]. 20.09.2005 [Zugriff: 14.12.2015]. URL: <http://www.facit.org/LiteratureRetrieve.aspx?ID=46418>.
42. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dabrafenib: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-35 [online]. 23.12.2013 [Zugriff: 02.01.2014]. (IQWiG-Berichte; Band 203). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-35_Dabrafenib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
43. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vemurafenib: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A12-08 [online]. 13.06.2012 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 133). URL: https://www.iqwig.de/download/A12-08_Vemurafenib_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf.

44. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Vemurafenib. [online]. 06.09.2012 [Zugriff: 01.12.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1560/2012-09-06_AM-RL-XII_Vemurafenib_BAnz.pdf.
45. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5(6): 649-655.
46. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, De Braud F, Larkin J et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med* 2014; 371(20): 1877-1888.
47. Flaherty KT, Infante JR, Daud A, Gonzalez R, Kefford RF, Sosman J et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med* 2012; 367(18): 1694-1703.
48. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage: Inzidenz [online]. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
49. Tumorregister München. Spezielle Auswertungen C43: malignes Melanom; Krankheitsbild [online]. 30.04.2013 [Zugriff: 07.12.2015]. URL: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec_C43_02_20130605_krank.pdf.
50. Roche Pharma. Vemurafenib (Zelboraf): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3 A; Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom; zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung [online]. 17.02.2012 [Zugriff: 09.11.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-111/2012-02-17_Modul3A_Vemurafenib.pdf.
51. Zentrum für Krebsregisterdaten. Malignes Melanom der Haut [online]. 23.03.2015 [Zugriff: 09.11.2015]. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Melanom/melanom_node.html.
52. Heinzerling L, Baiter M, Kuhnappel S, Schuler G, Keikavoussi P, Agaimy A et al. Mutation landscape in melanoma patients clinical implications of heterogeneity of BRAF mutations. *Br J Cancer* 2013; 109(11): 2833-2841.
53. Schlaak M, Bajah A, Podewski T, Kreuzberg N, Von Bartenwerffer W, Wardelmann E et al. Assessment of clinical parameters associated with mutational status in metastatic malignant melanoma: a single-centre investigation of 141 patients. *Br J Dermatol* 2013; 168(4): 708-716.

Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven zu eingeschlossenen Endpunkten

A.1 Mortalität

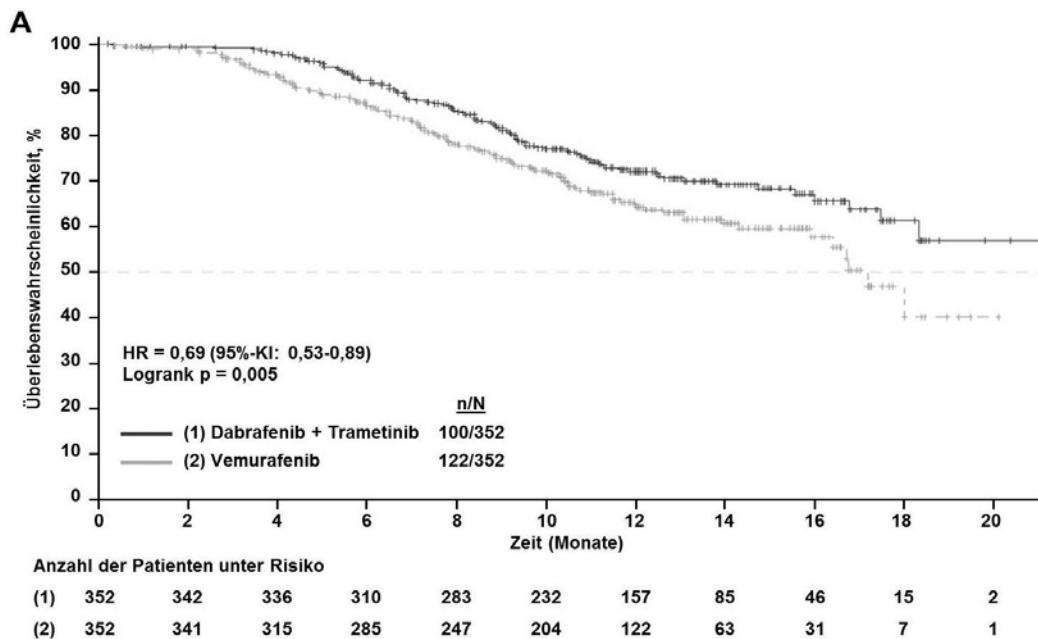


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben - RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib; 1. Datenschnitt (17.04.2014)

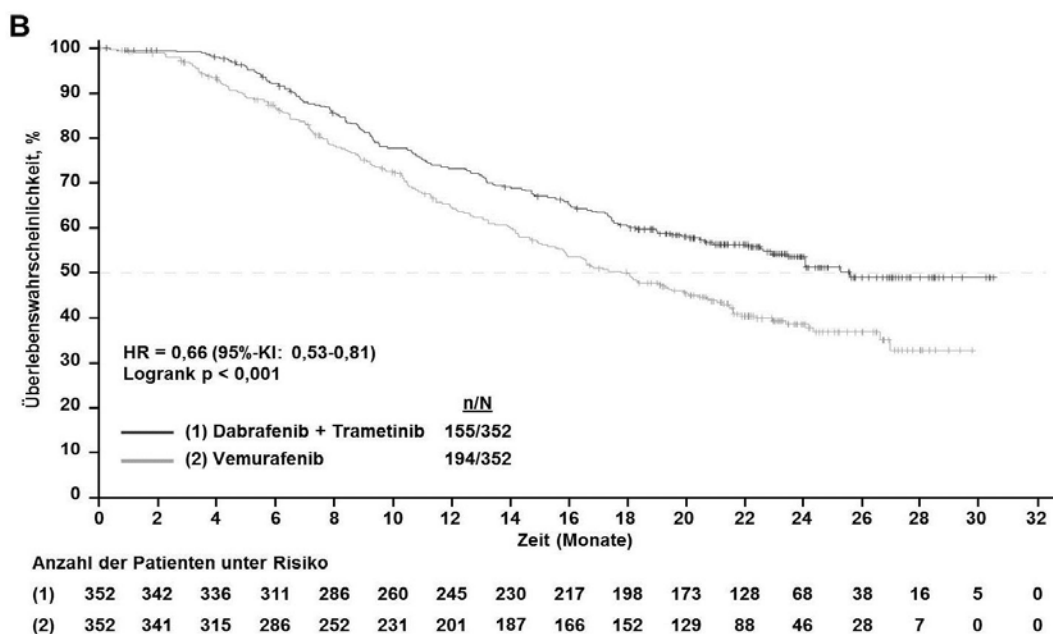


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib; 2. Datenschnitt (13.03.2015)

A.2 Morbidität

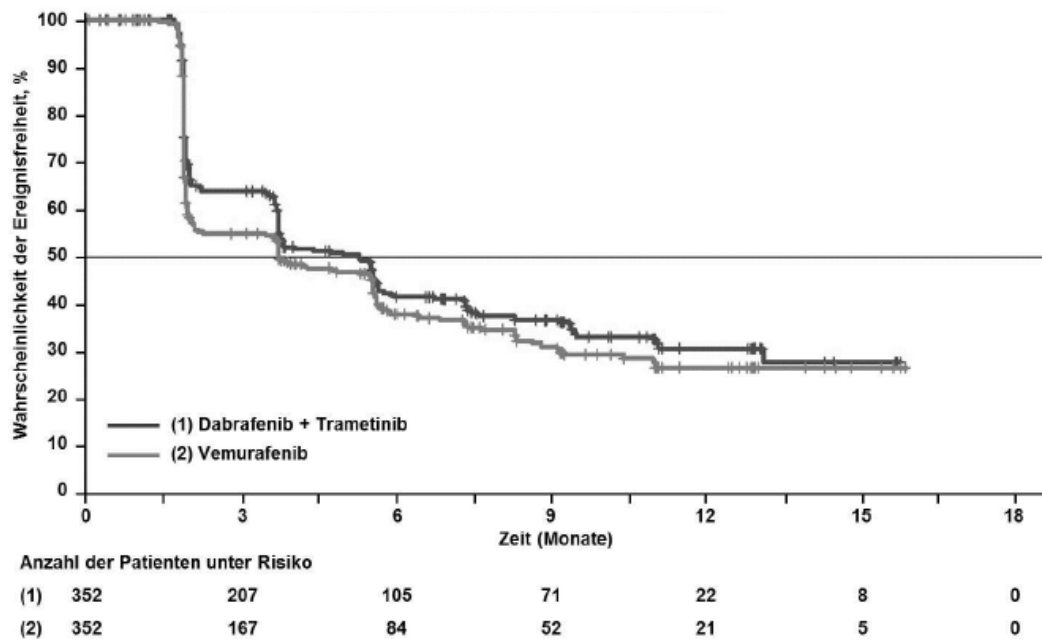


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (Fatigue) – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib

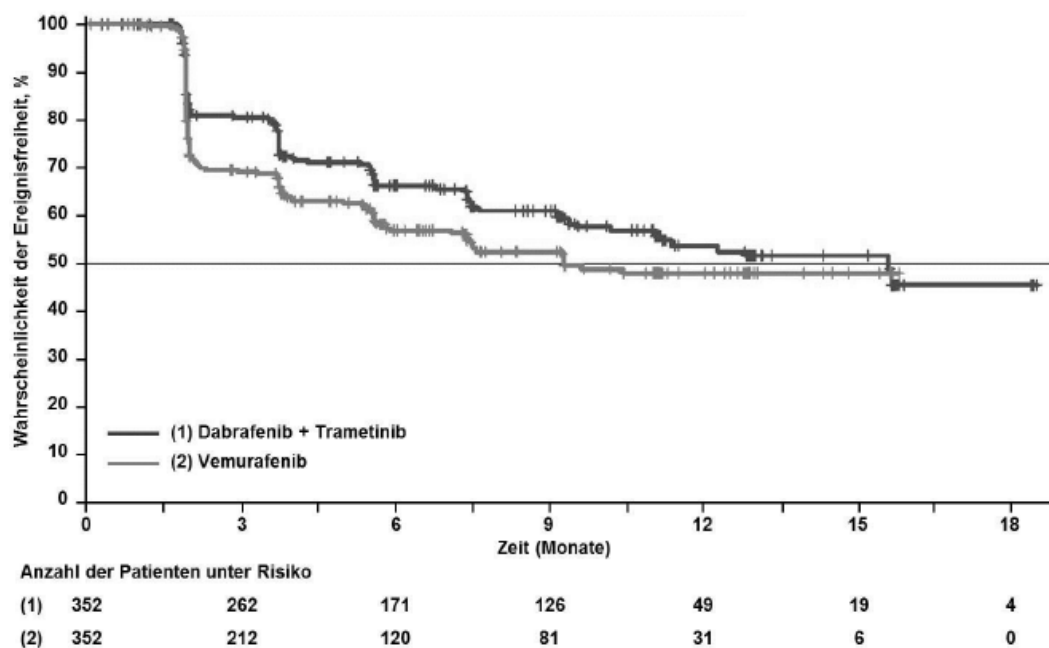


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (Übelkeit und Erbrechen) – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib

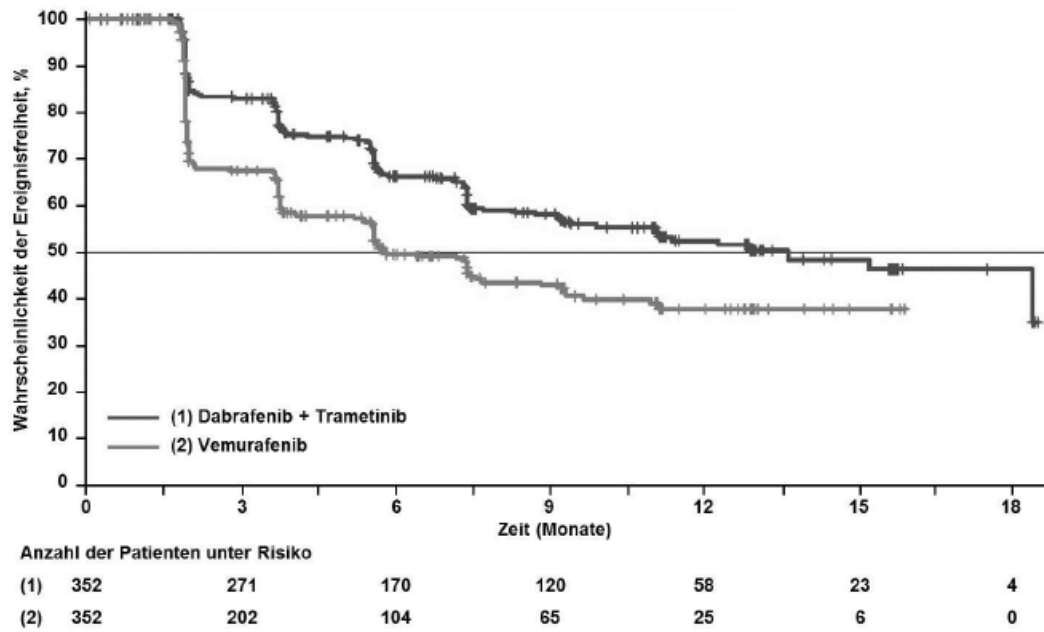


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (Schmerzen) – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib

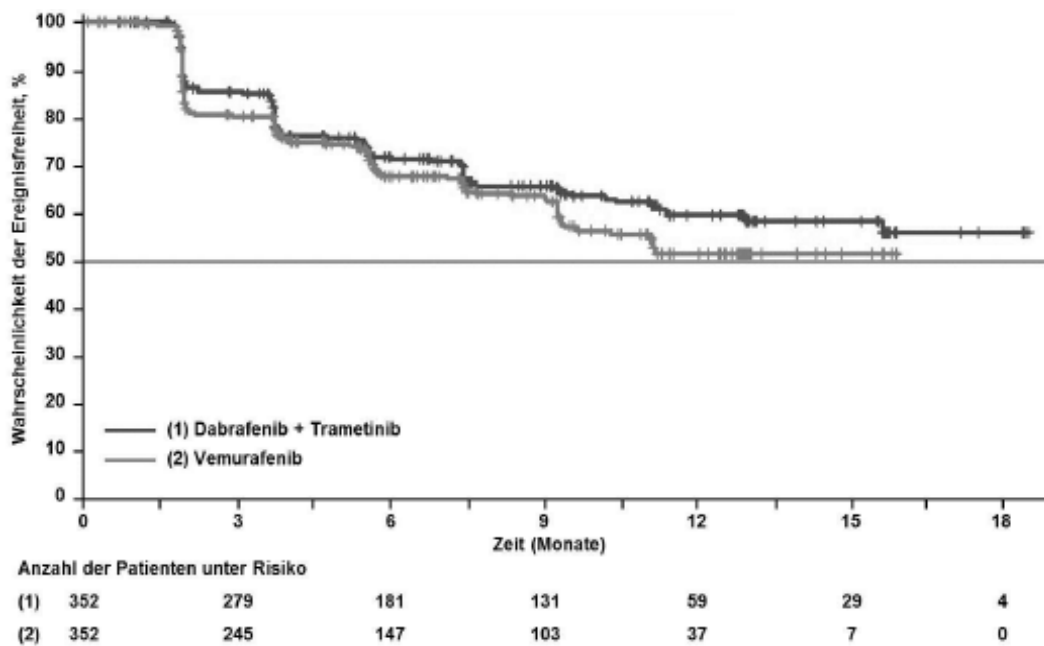


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (Dyspnoe) – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib

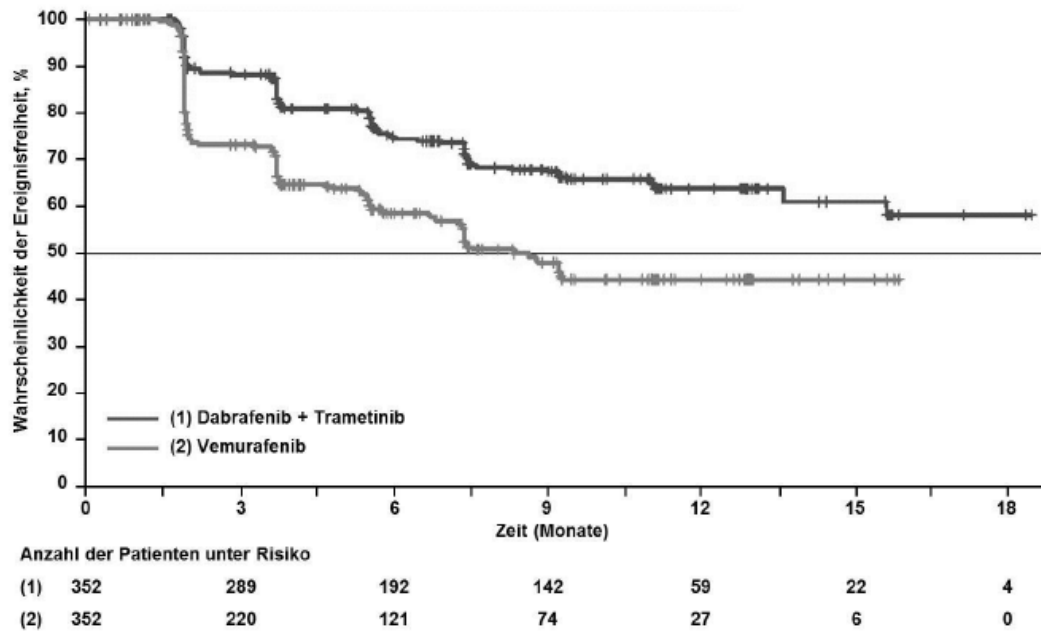


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (Schlaflosigkeit) – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib

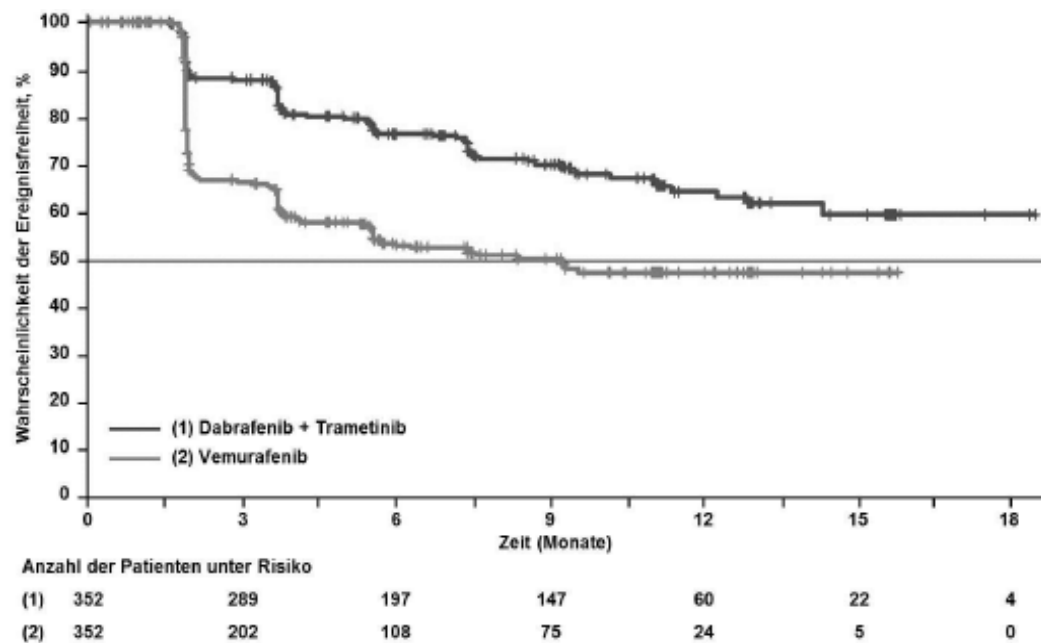


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (Appetitverlust) – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib

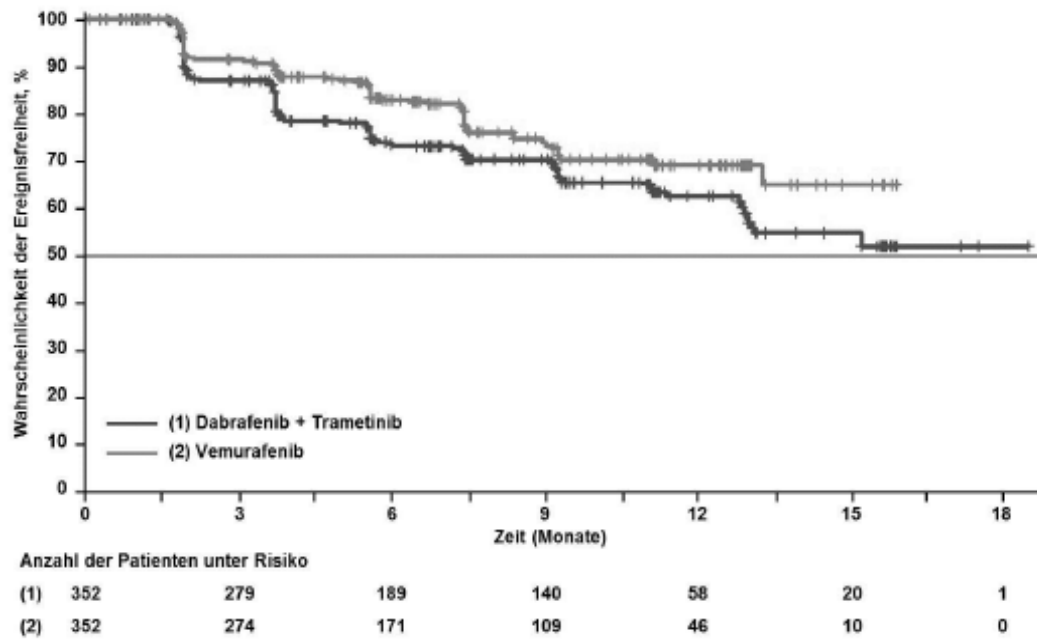


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (Obstipation) – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib

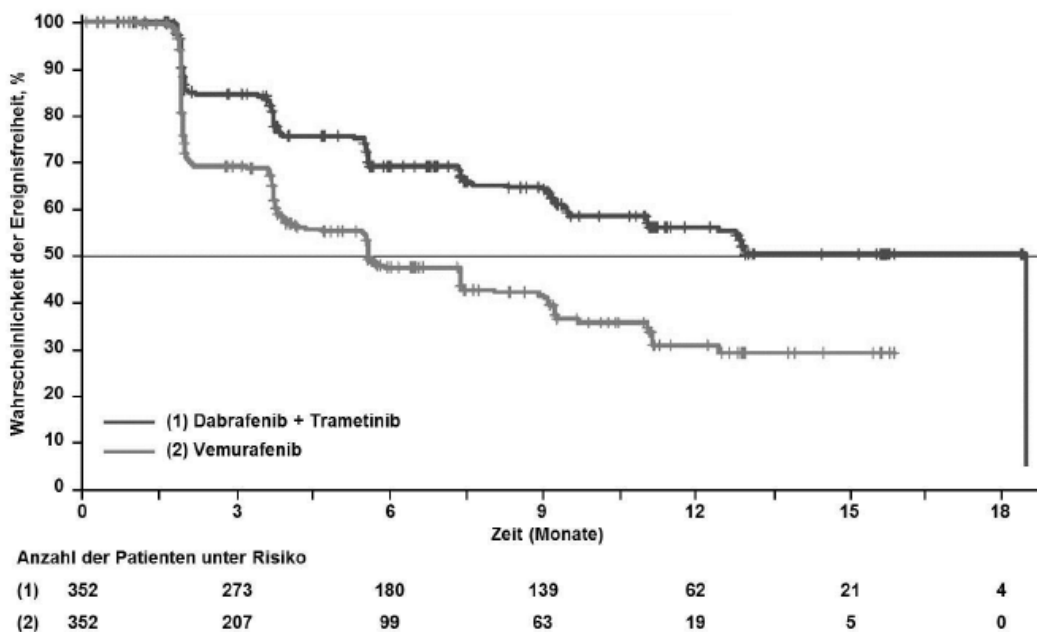


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (Diarrhö) – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib

A.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

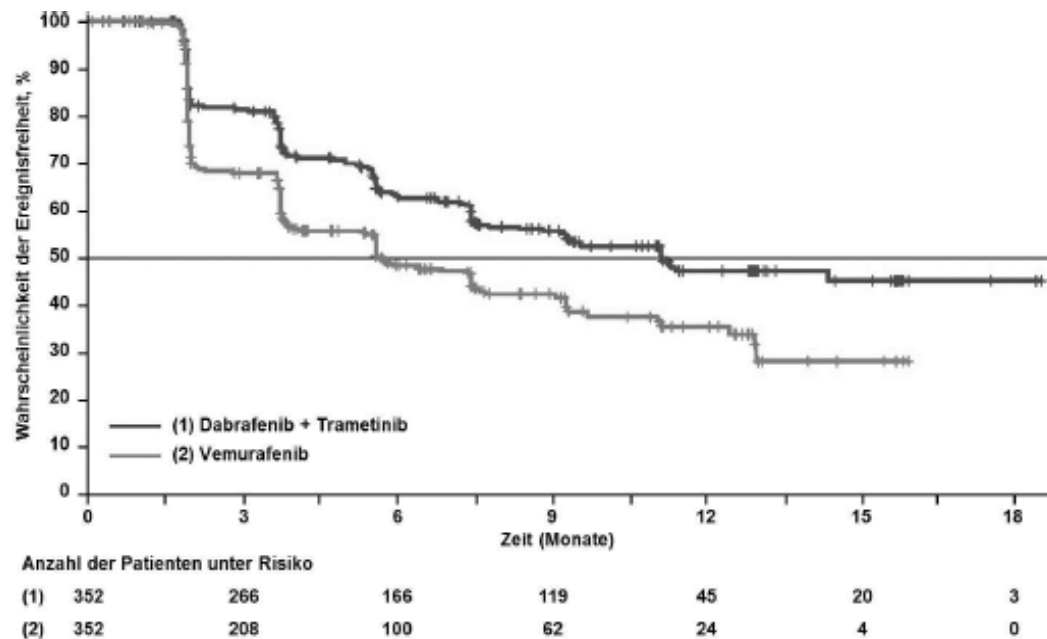


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (globaler Gesundheitsstatus) – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib

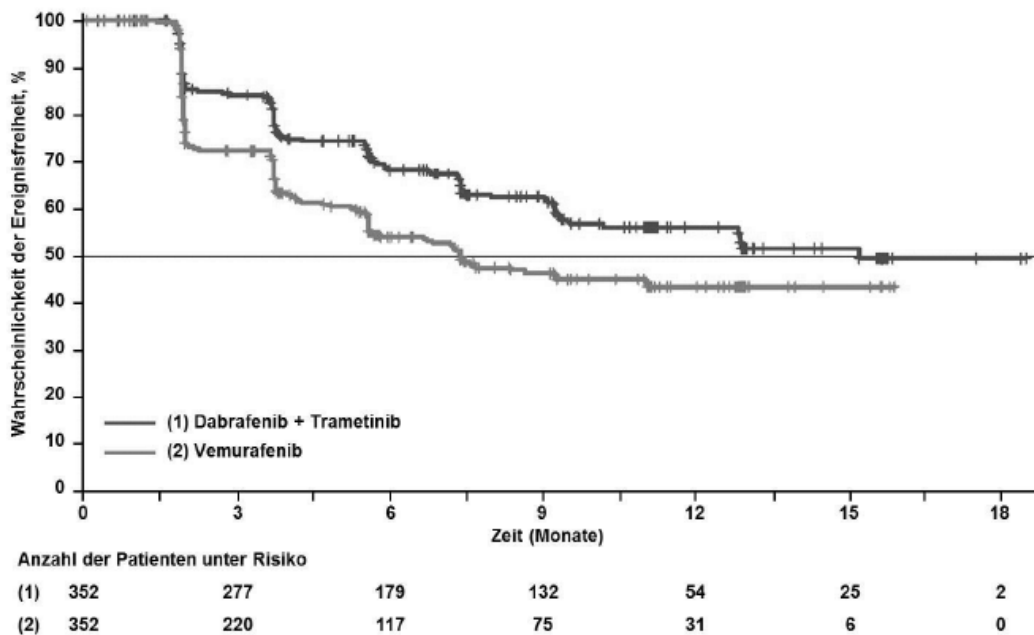


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (körperliche Funktion) – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib

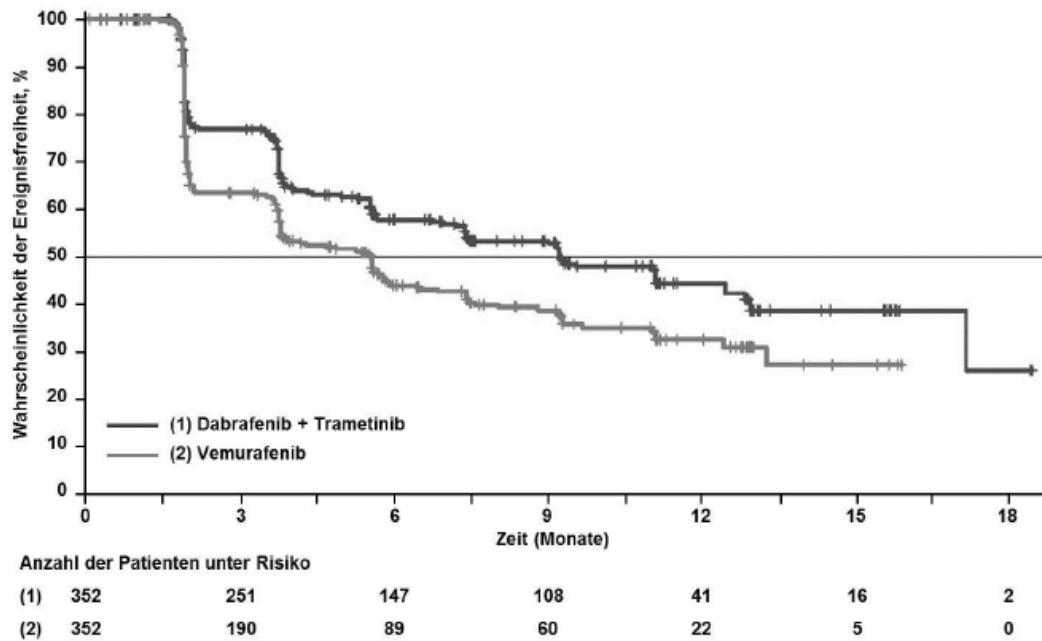


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (Rollenfunktion) – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib

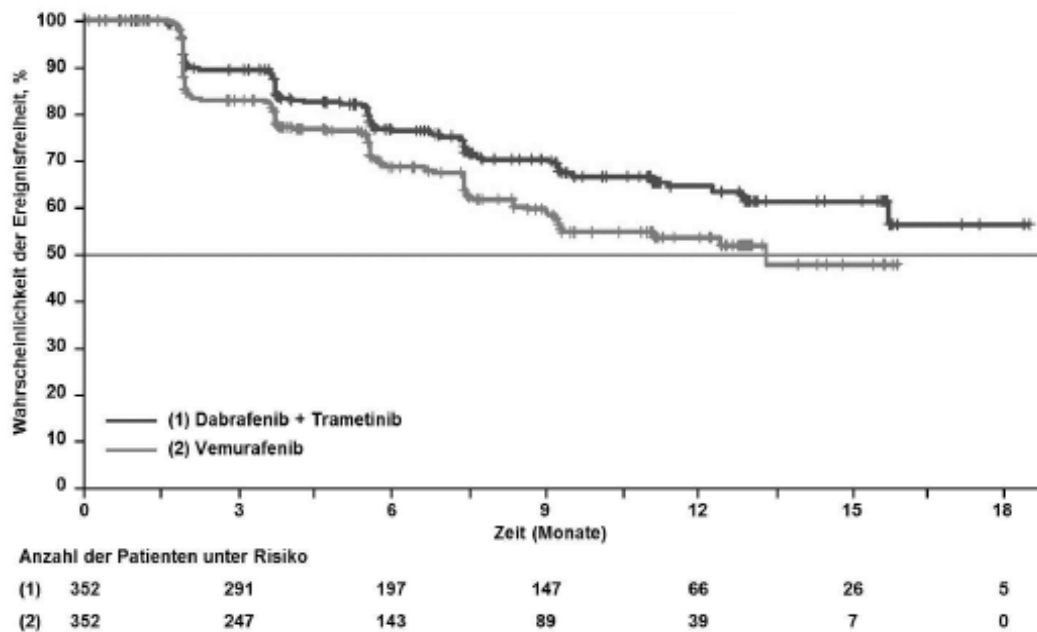


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (emotionale Funktion) – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib

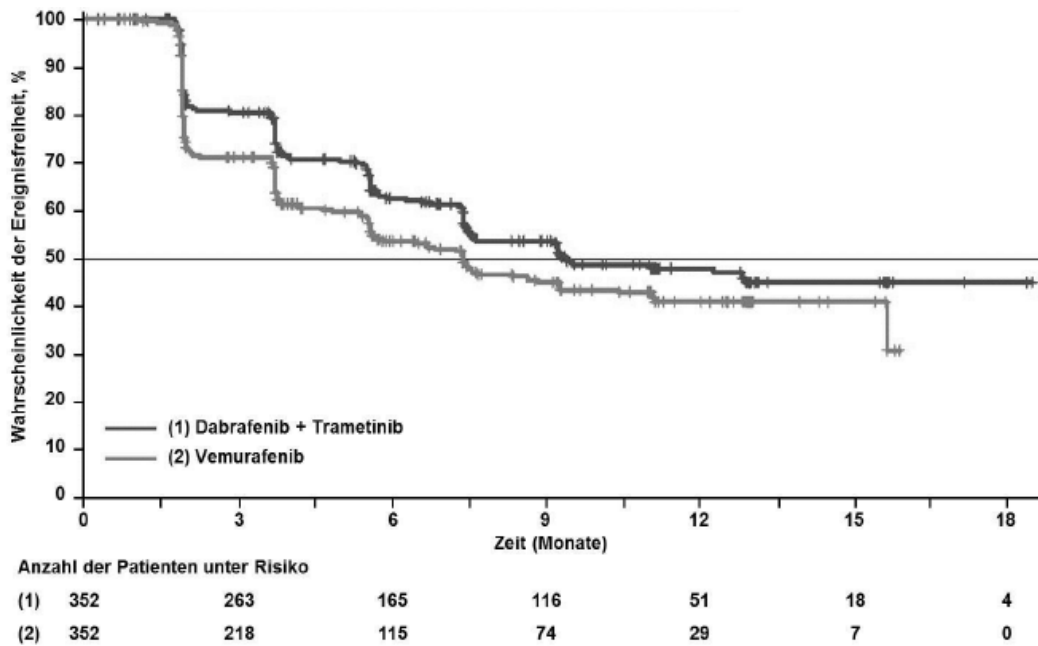


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (kognitive Funktion) – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib

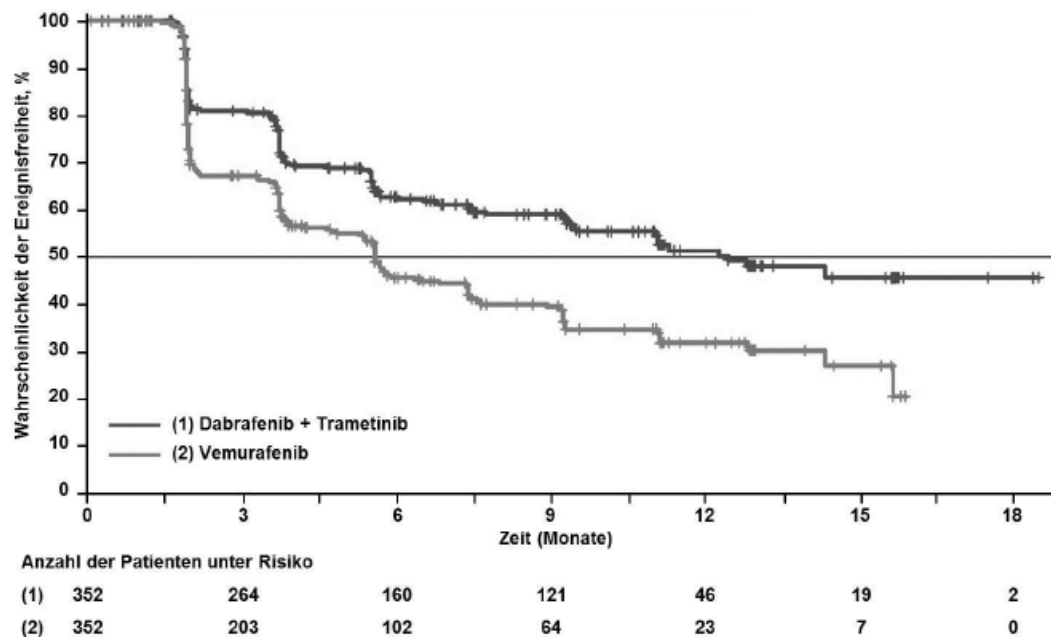


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (soziale Funktion) – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib

A.4 Nebenwirkungen

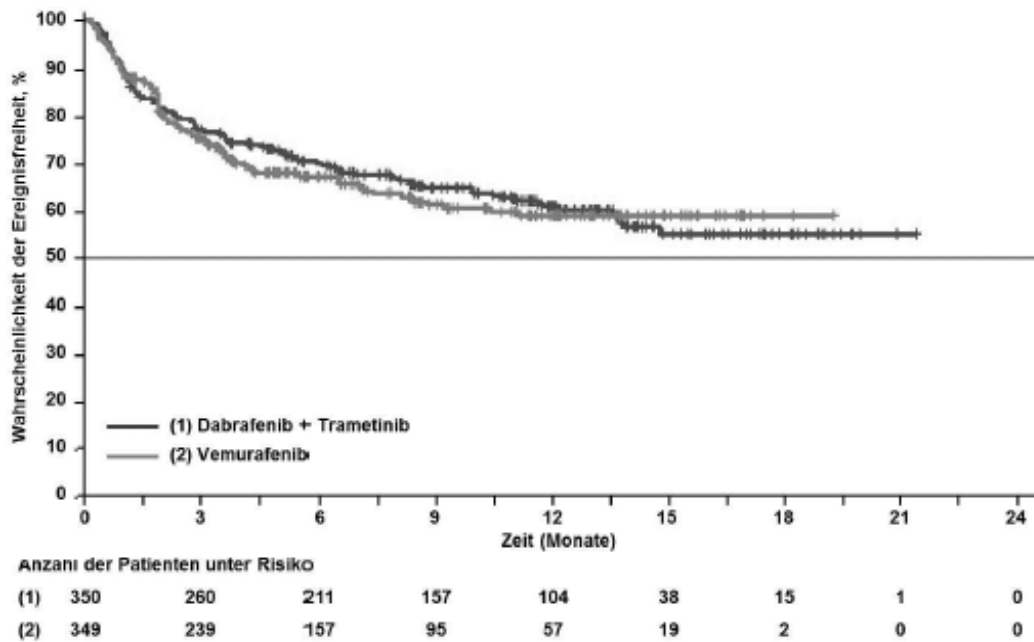


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt SUE – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib

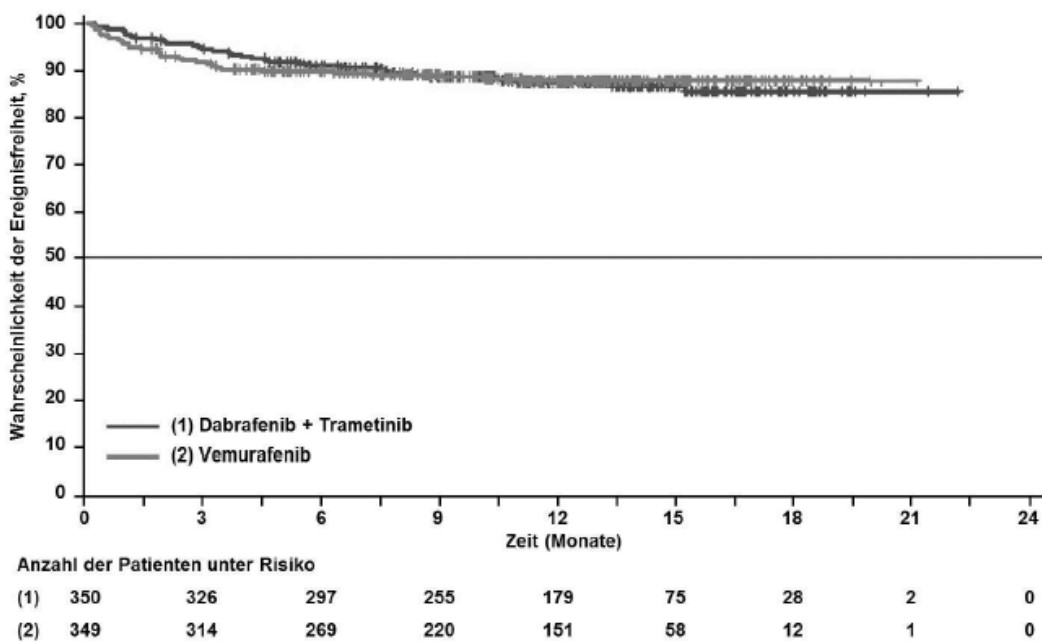


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Abbruch wegen UE – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib

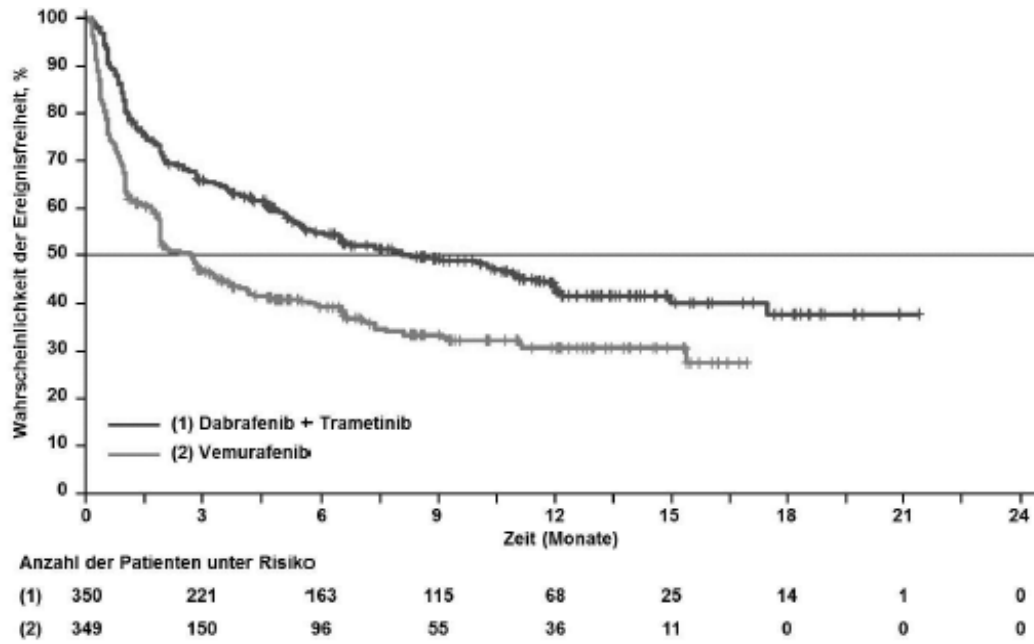


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib

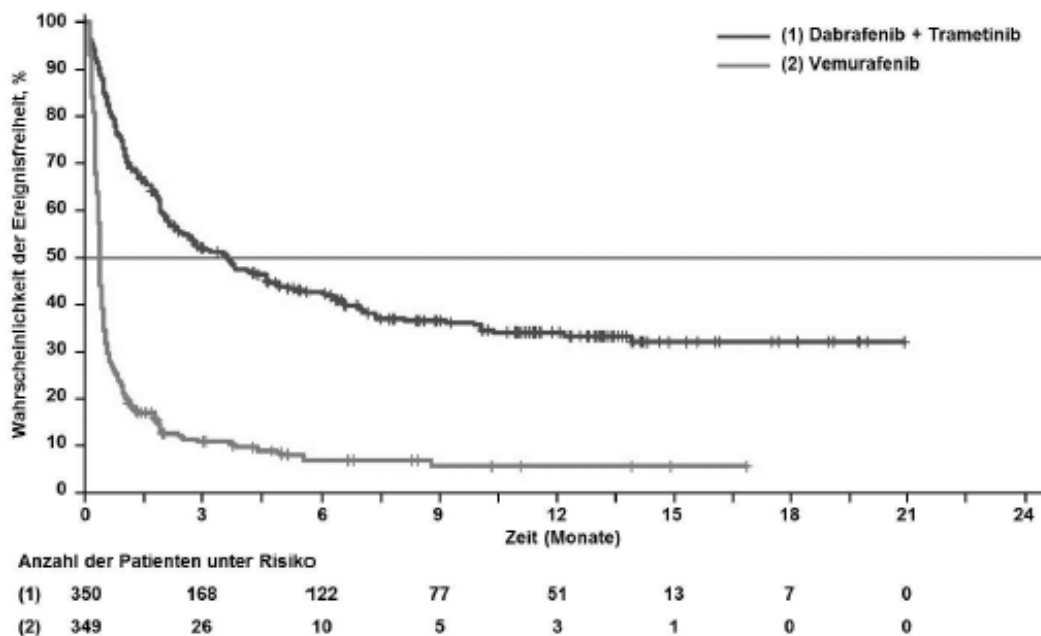


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib

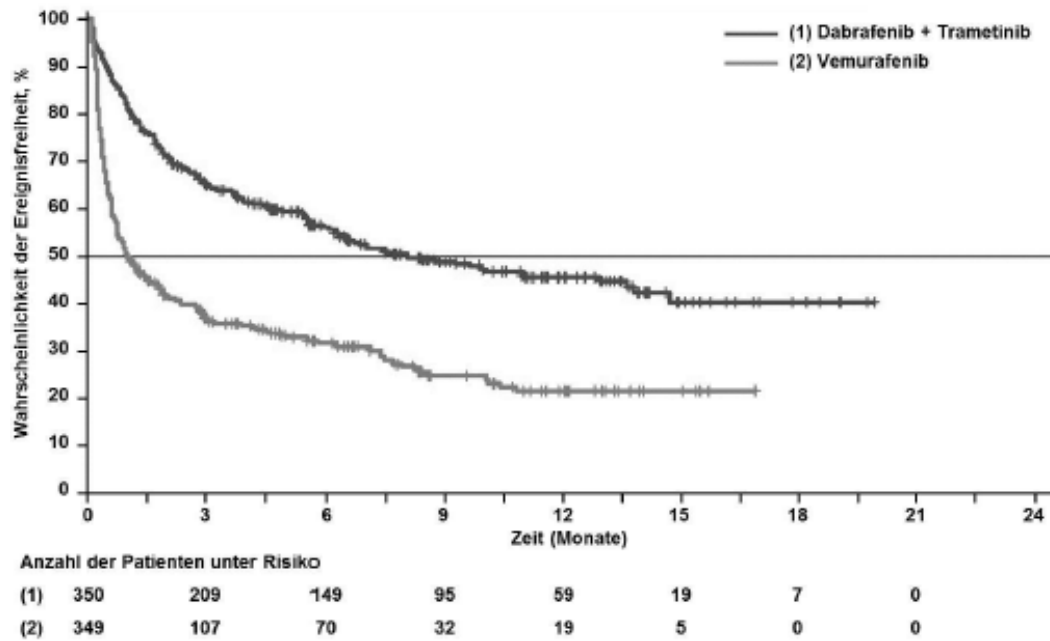


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib

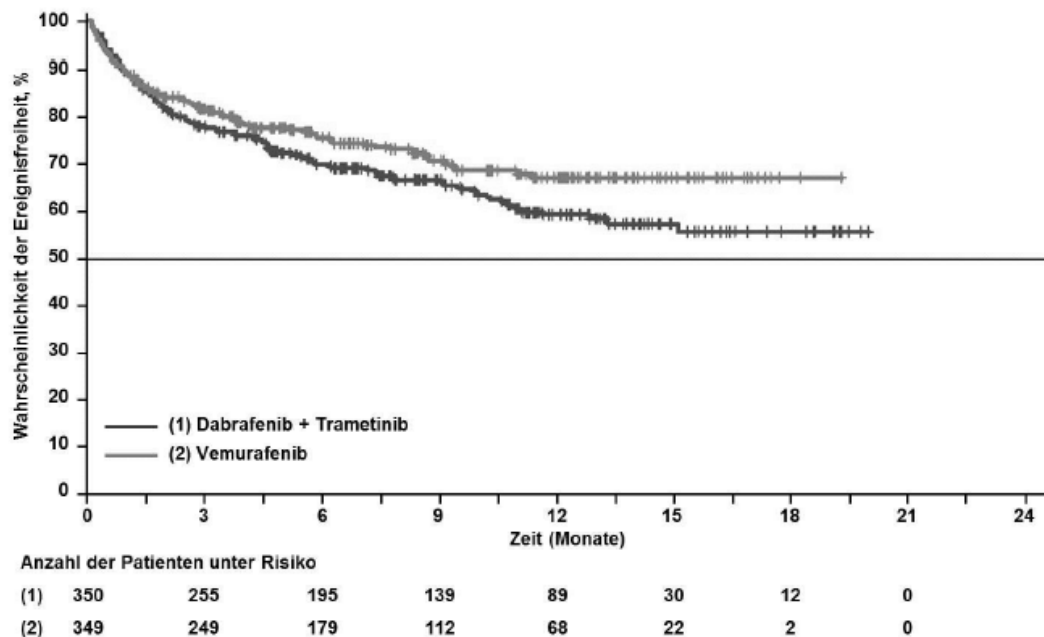


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib

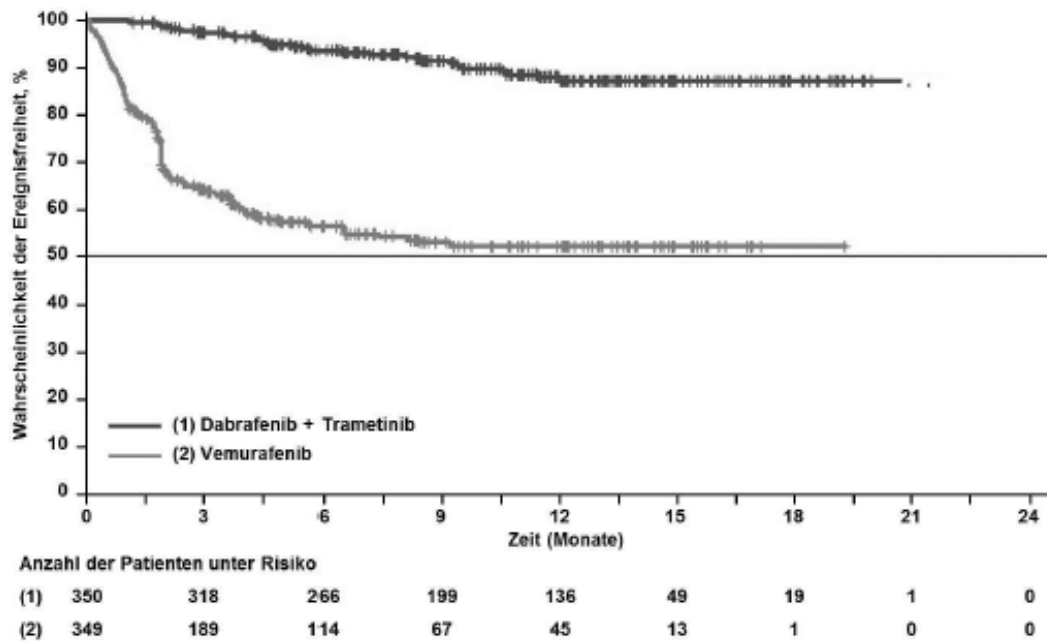


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib

Anhang B – Ergänzende Darstellung der Ergebnisse zum FACT-M (melanomspezifische Subskala)

Tabelle 25: Ergebnisse (FACT-M [melanomspezifische Subskala]: Zeit bis zur Verschlechterung) – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib

Studie Endpunkt	Dabrafenib + Trametinib		Vemurafenib		Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib	
	N	Median (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Median (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a	p-Wert ^b
COMBI-v						
FACT-M (melanom- spezifische Subskala)^{c, d}	352	n. e. [11,1; n. b.] 135 (38)	352	7,4 [5,6; 11,1] 161 (46)	0,67 [0,53; 0,84]	< 0,001

a: Schätzung mithilfe eines Cox-Regressionsmodells ohne Adjustierung für weitere Kovariablen
b: berechnet mithilfe des Wald-Chi-Quadrat-Tests
c: Ergebnisse des 1. Datenschnitts vom 17.04.2014
d: Eine Verminderung des Scores um mindestens 4 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen.

FACT-M: Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall;
n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

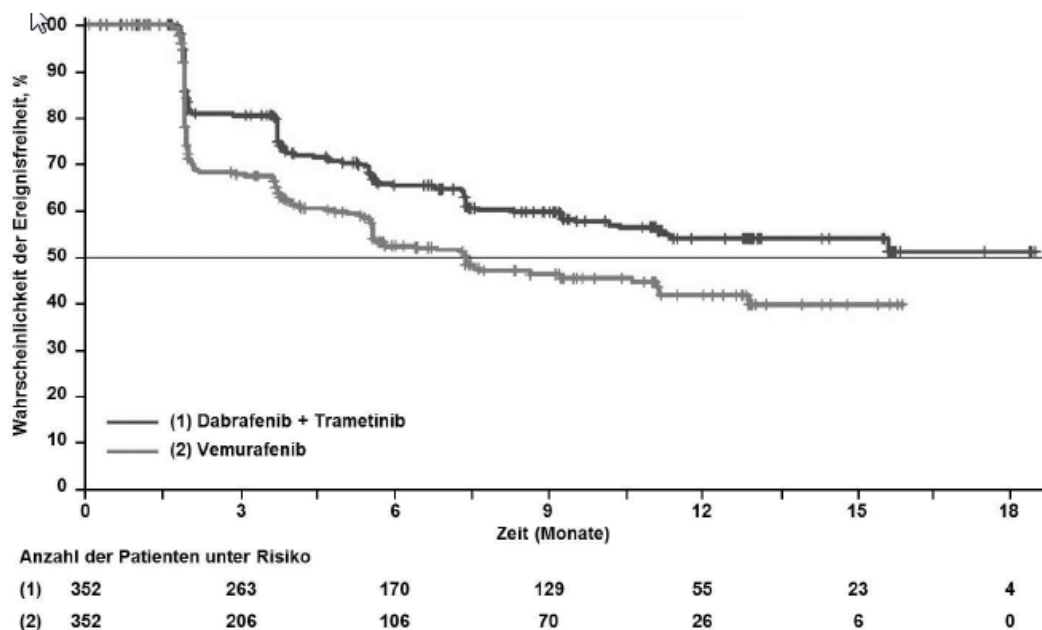


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt FACT-M (melanomspezifische Subskala) – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib

Anhang C – Ergebnisse zu NebenwirkungenTabelle 26: Häufige UE ($\geq 10\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib

Studie	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Dabrafenib + Trametinib N = 350	Vemurafenib N = 349
COMBI-v		
Gesamtrate UE	343 (98)	345 (99)
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	271 (77)	245 (70)
Fieber	184 (53)	73 (21)
Schüttelfrost	110 (31)	27 (8)
Ermüdung	101 (29)	115 (33)
Asthenie	55 (16)	57 (16)
Ödem peripher	42 (12)	35 (10)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	228 (65)	244 (70)
Übelkeit	121 (35)	125 (36)
Diarrhö	112 (32)	131 (38)
Erbrechen	101 (29)	53 (15)
Obstipation	45 (13)	23 (7)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	220 (63)	317 (91)
Ausschlag	76 (22)	149 (43)
Erythem	30 (9)	40 (11)
trockene Haut	29 (8)	62 (18)
Pruritus	30 (9)	75 (21)
Alopezie	20 (6)	137 (39)
Hyperkeratose	15 (4)	86 (25)
Lichtempfindlichkeitsreaktion	13 (4)	78 (22)
palmar-plantares Erythrodyssästhesiesyndrom	8 (2)	55 (16)
palmoplantares Keratoderma	6 (2)	40 (11)
Keratosis pilaris	4 (1)	44 (13)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	178 (51)	162 (46)
Nasopharyngitis	40 (11)	27 (8)
Erkrankungen des Nervensystems	178 (51)	162 (46)
Kopfschmerz	101 (29)	77 (22)
Geschmacksstörung	23 (7)	46 (13)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	176 (50)	248 (71)
Arthralgie	84 (24)	178 (51)
Myalgie	58 (17)	51 (15)
Schmerz in der Extremität	33 (9)	41 (12)

(Fortsetzung)

Häufige UE ($\geq 10\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib (Fortsetzung)

Studie SOC PT	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Dabrafenib + Trametinib N = 350	Vemurafenib N = 349
Untersuchungen	152 (43)	167 (48)
Alaninaminotransferase erhöht	48 (14)	61 (17)
Aspartataminotransferase erhöht	40 (11)	45 (13)
Gewicht erniedrigt	15 (4)	41 (12)
Kreatin im Blut erhöht	14 (4)	37 (11)
Gefäßerkrankungen	132 (38)	105 (30)
Hypertonie	92 (26)	84 (24)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	127 (36)	94 (27)
Husten	69 (20)	34 (10)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	100 (29)	107 (31)
Appetit vermindert	42 (12)	70 (20)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	72 (21)	35 (10)
Augenerkrankungen	71 (20)	82 (23)
psychiatrische Erkrankungen	42 (12)	65 (19)
Herzkrankungen	40 (11)	42 (12)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	38 (11)	65 (19)
Sonnenbrand	2 (< 1)	50 (14)
gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	34 (10)	148 (42)
Papillom der Haut	6 (2)	80 (23)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	34 (10)	23 (7)
Kodiert mit der MedDRA Version 17.0		
MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 27: Häufige SUE (≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib

Studie	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Dabrafenib + Trametinib N = 350	Vemurafenib N = 349
SOC^a		
PT		
COMBI-v		
Gesamtrate SUE	131 (37)	122 (35)
Fieber	49 (14)	6 (2)
Auswurfraction verkleinert	24 (7)	0 (0)
Schüttelfrost	13 (4)	0 (0)
Dehydratation	8 (2)	2 (< 1)
Erbrechen	7 (2)	1 (< 1)
Harnwegsinfektion	6 (2)	1 (< 1)
Alaninaminotransferase erhöht	5 (1)	8 (2)
Hyponatriämie	5 (1)	0 (0)
Hypotonie	5 (1)	0 (0)
Erysipel	4 (1)	0 (0)
Leberenzym erhöht	4 (1)	6 (2)
Übelkeit	4 (1)	1 (< 1)
Lungenembolie	4 (1)	0 (0)
Nierenversagen	4 (1)	0 (0)
Aspartataminotransferase erhöht	3 (< 1)	5 (1)
Plattenepithelkarzinom	3 (< 1)	33 (9)
Vorhofflimmern	2 (< 1)	4 (1)
Bilirubin im Blut erhöht	1 (< 1)	6 (2)
Keratoakanthom	1 (< 1)	21 (6)
bösartiges Melanom	1 (< 1)	4 (1)
Plattenepithelkarzinom der Haut	1 (< 1)	17 (5)
Perikarditis	0 (0)	4 (1)
Pneumonie	0 (0)	4 (1)
a: Die Angaben zu den häufigsten schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen liegen für die Studie COMBI-v nur auf Ebene der bevorzugten Begriffe und nicht auf Ebene der Systemorganklasse vor. Kodiert mit der MedDRA Version 17.0 MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 28: Häufige Therapieabbrüche wegen UE (≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib

Studie	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Dabrafenib + Trametinib N = 350	Vemurafenib N = 349
SOC^a		
PT		
COMBI-v		
Gesamtrate Therapieabbrüche wegen UE	44 (13)	41 (12)
Fieber	12 (3)	1 (< 1)
Auswurfraction verkleinert	10 (3)	0 (0)
Alaninaminotransferase erhöht	3 (< 1)	4 (1)
Aspartataminotransferase erhöht	2 (< 1)	5 (1)
Arthralgie	0 (0)	7 (2)
a: Die Angaben zu den häufigsten unerwünschten Ereignissen liegen für die Studie COMBI-v nur auf Ebene der bevorzugten Begriffe und nicht auf Ebene der Systemorganklasse vor. Kodiert mit der MedDRA Version 17.0 MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 29: Häufige UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (≥ 2 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib

Studie	Patienten mit Ereignis n (%) ^a	
	Dabrafenib + Trametinib N = 350	Vemurafenib N = 349
SOC^b		
PT		
COMBI-v		
Gesamtrate	186 (53)	224 (64)
Fieber	15 (4)	2 (< 1)
Hypertonie	48 (14)	33 (9)
Arthralgie	3 (< 1)	15 (4)
Ausschlag	4 (1)	30 (9)
Alaninaminotransferase erhöht	9 (3)	15 (4)
Aspartataminotransferase erhöht	5 (1)	9 (3)
Neutropenie	17 (5)	3 (< 1)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	15 (4)	17 (5)
Auswurfraction verkleinert	13 (4)	0 (0)
alkalische Phosphatase im Blut erhöht	7 (2)	5 (1)
Hyperglykämie	8 (2)	5 (1)
Hyponatriämie	15 (4)	8 (2)
Ausschlag makulo-papulös	2 (< 1)	13 (4)
Lungenembolie	7 (2)	2 (< 1)
Platteneithelkarzinom	3 (< 1)	33 (9)
Keratoakanthom	1 (< 1)	33 (9)
Platteneithelkarzinom der Haut	1 (< 1)	17 (5)
<p>a: Die Angaben setzen sich aus der Summe der Ereignisse für Grad 3, Grad 4 und Grad 5 zusammen. b: Die Angaben zu den häufigsten unerwünschten Ereignissen liegen für die Studie COMBI-v nur auf Ebene der bevorzugten Begriffe und nicht auf Ebene der Systemorganklasse vor. Kodiert mit der MedDRA Version 17.0 und der CTCAE Version 4.0. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

Anhang D – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Wollina, Uwe	nein	nein / nein	ja / nein	nein / nein	ja	nein

Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie darüber hinaus das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels, direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie darüber hinaus von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie darüber hinaus persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?